UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre : 4

SYNDROME DE BEHCET : VIROSE OU ALLERGIE

(A propos de huit observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Jean-Marie GARAYT

né à PRIVAS (07)

---

soutenue publiquement le 11 Janvier 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL Président

P. AMBLARD

J. RENAUDET

J. P. GRAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0035

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre :

SYNDROME DE BEHCET : VIROSE OU ALLERGIE

(A propos de huit observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Jean-Marie GARAYT

né à PRIVAS (07)

---

soutenue publiquement le 11 Janvier 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL Président

P. AMBLARD

J. RENAUDET

J. P. GRAS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

A mes grands-parents

En témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance

A mes frères

Dominique et Didier

A toute ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur G. CABANEL

Doyen de la Faculté de Médecine de Grenoble
Président du Comité de Coordination des U.E.R. Médicales

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Puisse-t-il trouver ici un témoignage
de notre très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. AMBLARD

Maître de Conférences Agrégé de Dermatologie

A Monsieur le Professeur M. RACHAIL

Maître de Conférences Agrégé de Médecine interne

Qui nous ont aimablement confié
des observations.

Sincères remerciements.

A Madame le Professeur J. RENAUDET

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie

A qui est due la plus grande partie
virologique de ce travail.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur J.P. GRAS

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Grenoble

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Ses conseils et ses critiques nous ont été très précieuses pour l'élaboration de ce travail.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

A mes Maîtres :

du Centre Hospitalier Régional de Grenoble,

des Hôpitaux de Chambéry et d'Evian.

Pour leur enseignement.

Qu'ils trouvent ici l'expression de
mes remerciements et de mon dévouement.

Nous remercions vivement les bibliothécaires :

de l'Ecole de Médecine,

des services de Dermatologie et d'Ophtalmologie de l'Hôpital Cantonnal,

de la Fondation Franceschetti,

de la Clinique de Rhumatologie Beauséjour,

de l'Organisation Mondiale de la Santé,

à Genève,

qui se dévouèrent avec le sourire et nous apportèrent une aide précieuse dans nos recherches bibliographiques.

- SOMMAIRE -

I - Introduction 1

II - Historique - Rappel de la maladie 2

III - Nosologie - Diagnostic 6

IV - Observations personnelles 10

V - Commentaires des observations 56

VI - Pathogénie 64

La théorie virale 66

La théorie immunitaire 75

Conception pathogénique mixte ... 90

VII - Conséquences diagnostiques et thérapeutiques d'une théorie mixte : virale et allergique 96

VIII- Conclusions 99

- INTRODUCTION -

Le syndrome de Behcet constitue une entité clinique dont la fréquence est relativement peu élevée (environ un millier de cas publiés à ce jour dans le monde).

Malgré les très nombreux travaux qui lui sont consacrés, la cause exacte de cette affection nous échappe encore, et c'est là un sujet très débattu.

A propos de huit observations recueillies dans les services de Rhumatologie, de Dermatologie et de Gastro-Entérologie du Centre Hospitalier Régional de Grenoble, et après une revue de la littérature mondiale, nous nous proposons dans cette étude, de faire le point sur les conceptions pathogéniques actuellement envisagées pour cette maladie.

oOo

II

- HISTORIQUE -

- RAPPEL DE LA MALADIE -

Sans remonter jusqu'à HIPPOCRATE qui, selon FEIGENBAUM, en aurait fait le premier la description dans son " Troisième livre des maladies épidémiques ", le " complexe trisymptomatique " associant une aphtose bucco-génitale récidivante et des lésions de la chambre antérieure de l'œil, a été décrit par GILBERT (1920), PLANNER et REMENOVSKY (1922), ADAMANTIADES (1931).

Jusqu'alors cette association avait paru fortuite. Hulusi BEHCET, dermatologue turc, professeur à l'Université d'Istambul, soutient qu'il s'agit d'une entité clinique (1938, 1939). Celle-ci est élevée au rang de syndrome auquel le nom de BEHCET est attaché.

Dans la littérature, le syndrome de BEHCET est parfois encore appelé syndrome de GILBERT-BEHCET ou BEHCET-ADAMANTIADES.

Par la suite, de nombreuses localisations viscérales nouvelles viennent peu à peu enrichir le tableau clinique :

+ lésions cutanées : érythème noueux surtout , érythème polymorphe, érythèmes maculeux, rubéoliforme, morbilliforme, purpura ....

+ lésions oculaires : outre l'atteinte de la chambre antérieure sous forme d'uvéite (atteinte du tractus uvéal antérieur = iritis et irido-cyclite, atteinte du tractus uvéal postérieur = choroïdite), tous les éléments de l'œil peuvent être intéressés au cours de l'évolution de la maladie : cornée, conjonctive, cristallin, vitré, rétine. L'irido-cyclite à hypopion reste cependant l'atteinte la plus classique et peut-être la plus fréquente. L'atteinte oculaire fait courir le risque de cécité.

+ atteintes neurologiques se manifestant par une symptomatologie méningée et/ou encéphalitique, pouvant engager le pronostic vital; manifestations psychiques diverses.

+ atteintes articulaires parfois fonctionnellement invalidantes, mais ne laissant subsister aucune séquelle même après une très longue évolution.

+ atteintes vasculaires, sous forme essentiellement de thrombo-phlébites, exceptionnellement d'anévrysmes.

+ manifestations digestives, allant de la simple diarrhée aux ulcérations multiples perforées.

D'autres localisations viscérales ont été décrites, elles demeurent exceptionnelles :

- atteinte cardiaque,
- lésions pleuro-pulmonaires,
- atteintes des glandes endocrines,
- orchi-épidydymite (NAZARRO P., HAIM S., OSHIMA Y.),
- atteinte musculaire (ASAOKA T., GARCIN R.),
- hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies.

L'extrême diversité des localisations viscérales rend compte du polymorphisme clinique de cette affection. Mais en fait, les aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés sont des formes oligo-symptomatiques.

Rappelons que cette maladie touche l'adulte jeune, originaire du pourtour méditerranéen ou d'Extrême Orient, le plus souvent de sexe masculin.

L'évolution est longue, s'étalant sur des années, caractérisée par des poussées récidivantes au cours desquelles de nouvelles manifestations peuvent apparaître et les précédentes se reproduire ou non. La survenue de ces poussées est très capricieuse et totalement imprévisible. Leur durée varie de deux à quatre semaines. Celle des intervalles qui les séparent, relativement fixe chez un même malade, est très variable d'un sujet à l'autre : deux à trois semaines à plusieurs mois ou années.

Ces rechutes successives qui s'accompagnent volontiers d'une altération souvent sévère de l'état général, constituent, si elles se répètent à intervalles rapprochés, une gêne fonctionnelle importante dont le retentissement psychologique et social n'est pas négligeable.

Toutefois, en l'absence de localisations graves oculaires, neurologiques ou vasculaires, qui sont à vrai dire plutôt rares, la résolutivité des poussées est en principe complète et il n'y a pas de séquelles.

Dans la grande majorité des cas, il ne s'agit donc pas d'une maladie invalidante et les rémissions permettent au malade de reprendre une vie normale.

L'appréciation du pronostic doit tenir compte :

- sur le plan fonctionnel, de l'atteinte oculaire qui expose à la persistance de séquelles dont les plus graves peuvent conduire à la cécité,

- sur le plan vital, de l'atteinte neurologique, d'éventuelles thromboses des gros troncs veineux profonds et anévrysmes artériels (exceptionnels), qui peuvent constituer des causes de décés.

En l'absence d'étiologie précise, le traitement ne peut être que symptomatique. Il s'avère décevant. S'il parvient à atténuer et à raccourcir quelque peu les poussées, il n'allonge guère les rémissions et ne prévient pas les rechutes. Encore est-il bien difficile d'apprécier son efficacité en présence d'une maladie à évolution aussi capricieuse et aux poussées spontanément résolutives.

oOo

III

- NOSOLOGIE -

- DIAGNOSTIC -

Stricto sensu, le syndrome de Behcet se définit comme la triple association d'une aphtose buccale, d'une aphtose génitale et d'une irido-cyclite.

Pour CURTH H.O. (1946) (35), PHILLIPS D.L. et SCOTT J.S. (1955) (117), deux des trois principaux signes sont suffisants pour pouvoir affirmer le diagnostic. SEZER N. (1956) (128) admet que l'atteinte oculaire n'est pas indispensable au diagnostic. OSHIMA Y. (1963) (109) ne la trouve que dans 79 % de ses 85 cas et son apparition est souvent retardée par rapport aux autres signes.

Pour ces formes, le terme de syndrome de Behcet incomplet est parfois utilisé, mais le qualificatif d'incomplet est le plus souvent omis.

BERLIN C. (1960) (19), STRACHAN R.W. et WIGZELL F.W. (1963) (137) parlent du syndrome de Behcet comme d'un " complexe multisymptomatique ".

Ainsi, la dénomination de syndrome de Behcet est peu à peu étendue par de nombreux auteurs, de langue anglo-saxonne surtout : FRANCE R. (1951) (46), PALLIS C.A. et FUDGE B.J. (1956) (110), HAIM S. (1966) (54), MASON R.M. et BARNES C.G. (1969) (89) ..., mais aussi japonais : OSHIMA Y. (1963) (109), aux cas d'aphtose compliquée d'atteintes neurologique, vasculaire, articulaire ou digestive, sans atteinte oculaire.

Le syndrome de Behcet est pris alors comme synonyme de la grande aphtose décrite par TOURAINE A. (143) (144) et devient par un abus de langage : la maladie de Behcet.

Cette conception n'est pas admise par TOURAINE A. pour qui le syndrome de Behcet n'est qu'un cas particulier de l'aphtose généralisée ou grande aphtose, désirant ainsi conserver à ce syndrome sa signification primitive en n'admettant sous cette appellation que la triple association : aphtose buccale, aphtose génitale et lésions oculaires. CURTH H.O. par la suite, et BEHCET lui-même dans une communication personnelle, ont adopté ce point de vue.

Récemment, certains auteurs se sont attachés à définir des bases de diagnostic.

Tenant compte de la période souvent longue où la symptomatologie est incomplète, PERLEMUTER L. (1968) (114) dans sa thèse, et HEWITT J. (1969) (55) proposent des critères de prévision et de diagnostic du syndrome de Behcet. Ces auteurs distinguent trois signes majeurs (aphtose buccale, aphtose génitale, irido-cyclite) dont un au moins est nécessaire pour le diagnostic, et des signes secondaires. Chacun de ces signes est accompagné d'une cotation chiffrée. En l'absence de la totalité des trois signes majeurs, le diagnostic peut être envisagé lorsque le total des points attribués aux divers symptômes atteint le chiffre 100.

BISSON M. (1968) (20) dans sa thèse, MASON R.M. et BARNES C.G. (1969) (89) proposent eux aussi des critères de diagnostic en distinguant quatre signes majeurs (aphtose buccale, aphtose génitale, lésions oculaires et lésions cutanées) et des signes mineurs. Pour porter le diagnostic de syndrome de Behcet, un minimum de trois signes majeurs ou de deux signes majeurs et de deux signes mineurs est nécessaire.

HEWITT J. (1971) (56) fait remarquer que les signes cardinaux évoluent rarement de façon synchrone, même au moment des poussées. Pour ces raisons, les critères de diagnostic du syndrome de Behcet lui semblent trop stricts et sont responsables de retards de diagnostic. HEWITT pense que le diagnostic peut être évoqué même en l'absence d'aphtes, et que les manifestations de vascularite diffuse (nodules hypodermiques, phlébites ....) et d'hypersensibilité cutanée non spécifique représentent une grande valeur d'appoint.

Ainsi, en exigeant les trois éléments du syndrome on s'expose à méconnaitre la maladie dans un grand nombre de cas; en ne l'exigeant pas, on risque d'en faire le diagnostic par excès L'absence de signes biologiques ou histologiques quelque peu spécifiques se fait, on le voit, particulièrement sentir.

Quoiqu'il en soit, la tendance actuelle est de concevoir le terme de syndrome de Behcet dans un sens large, se rapportant à une entité clinique polymorphe pouvant se présenter à l'observateur sous divers aspects et n'associant pas obligatoirement après un certain temps d'évolution, les trois signes cardinaux primitivement énoncés.

Il s'agit d'une maladie générale, polysystémique, et non plus d'un complexe trisymptomatique.

oOo

IV

- OBSERVATIONS PERSONNELLES -

OBSERVATION N° 1

Madame PER... Alice, 46 ans, sans profession, est admise le 3 janvier 1972, au Centre Hospitalier Régional de Grenoble, dans le service de Gastro-Entérologie (Pr. J. Ledru), envoyée par son médecin traitant pour : " épisode subfébrile, douleurs articulaires, émission de selles sanglantes ".

Antécédents :

La malade est mariée, mère de trois enfants, dont le dernier présente une aphtose buccale récidivante.

En 1968, elle a subi une cure chirurgicale d'une fissure anale, dont la cicatrisation trainante n'a été obtenue qu'au bout de neuf mois.

Une allergie à la pénicilline est signalée.

Anamnèse :

Depuis deux à trois ans, madame PER... se plaint d'une aphtose buccale récidivante se reproduisant tous les deux mois environ, s'accompagnant fréquemment d'une élévation thermique parfois jusqu'à 40°.

Il faut noter la survenue passagère d'éléments nodulaires dermo-hypodermiques à type d'érythème noueux au niveau de la crête tibiale gauche.

Au mois de septembre 1971, survient un épisode complexe associant les symptômes suivants :

- une atteinte de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre à 40°,
- une aphtose buccale et génitale,
- des arthralgies intéressant les épaules et les genoux,
- des rectorragies de sang rouge mélangé aux matières : deux à trois selles par jour, molles, glaireuses, sanglantes, d'abondance modérée.

Le lavement baryté met en évidence une zone de colite segmentaire, sur une quinzaine de centimètres, à l'union du colon descendant et du sigmoïde.

L'aspect rectoscopique est celui d'une colite ou d'une colopathie : la muqueuse est tomenteuse, d'un rouge vineux, saignant au contact appuyé. Il n'existe pas de signe de recto-colite hémorragique ou ulcéreuse. Une fissure anale est notée à douze heures.

Un tel tableau digestif fait évoquer une localisation colique de la maladie de Crohn.

Hospitalisations :

1er séjour :

Après une accalmie de courte durée, les troubles récidivent deux mois plus tard, avec réapparition des rectorragies. Le malade est hospitalisé le 3 janvier 1972.

On constate :

- une atteinte modérée de l'état général (anorexie, asthénie, état subfébrile),
- une aphtose buccale et génitale,
- une atteinte inflammatoire du poignet droit et de l'épaule gauche, qui va persister environ trois semaines.

Le reste de l'examen clinique est normal : absence de troubles oculaires, neurologiques, cardiaques, pulmonaires.

L'état de la malade s'améliore rapidement : les aphtes s'estompent, les selles se normalisent, les douleurs digestives et articulaires s'atténuent et disparaissent, l'état général est satisfaisant. Elle peut quitter le service à la fin du mois de janvier, avec une thérapeutique intestinale symptomatique.

2ème séjour :

Une nouvelle poussée de la maladie survient deux mois plus tard et madame PER... est à nouveau hospitalisée le 15 mai.

On note alors :

- une altération de l'état général (asthénie marquée, perte de l'appétit, amaigrissement de deux à trois kilogs en une semaine) ; la température est normale,
- une atteinte inflammatoire du genou droit qui est douloureux, tuméfié et le siège d'un épanchement ; le quadriceps du même côté est atrophié,
- des douleurs abdominales à type de coliques avec épreintes et ténesme, associées à quelques discrètes rectorragies. Cette symptomatologie digestive est à l'arrière-plan et cèdera rapidement à un traitement symptomatique.

Le reste de l'examen est négatif.

Madame PER... sort du service le 26 mai 1972.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 46 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 4.200.000 hématies par mm3, 8.200 leucocytes par mm3, polynucléaires neutrophiles = 68 %, éosinophiles = 6 %, lymphocytes = I7 %, monocytes = 9 %.

Fibrinémie = 4 g/l. Sidérémie = 0,58 g/l.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hyperprotéinémie, une hypergammaglobulinémie et une réaction inflammatoire subaiguë. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 84 g/l, albumine = 46 %, globulines alpha-1 = 4,5 %, alpha-2 = II %, bêta = II,5 %, gamma = 27 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques est de type inflammatoire avec élévation de l'Ig A et de l'Ig G. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig G = 18,5 g/l (N = 11,7 $\pm$ 2,7), Ig A = 5,2 g/l (N = 2,2 $\pm$ 0,8), Ig M = 3 g/l (N = 1,2 $\pm$ 2,5), fraction bêta-1 A bêta-1 C = 1,8 g/l (N = 1,4 $\pm$ 0,2).

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.

Le séro-diagnostic par immunofluorescence de parasitose intestinale est négatif.

La recherche de l'antigène Australia est négative.

Antistreptolysines = 100 UAS

Les séro-diagnostics de Wright et de Paul Bunnel sont négatifs.

Le séro-diagnostic de Félix, négatif pour Eberth, para A et C, est positif à 1/200 pour para B.

Absence d'agglutinines froides et d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18.

Les recherches d'agglutinines sériques à l'égard de 13 séro-groupes de Leptospira (Institut Pasteur) sont négatives.

La recherche de rosettes rhumatoïdes (réaction d'immunocyto-adhérence vis-à-vis de globules rouges humains O Rh-sensibilisés par des gammaglobulines de lapin) montre 5 rosettes pour 1.000 lymphocytes (le taux normal est inférieur à 6 p. 1.000)

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.

Absence de cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.

Présence d'anticorps anti-muscle lisse au titre de 1/50. Présence d'anticorps anti-érythrocytes à concentrations modérées.

Allergie :

La cuti-réaction à la tuberculine est (+).
La réaction de Kveim est négative : l'examen histologique de la biopsie cutanée pratiquée au niveau de l'intradermo-réaction,ne montre " dans le derme moyen qu'une réaction inflammatoire péri-vasculaire peu intense, faite de lymphocytes et de quelques histiocytes. Cette réaction n'est pas assez marquée pour faire parler de granulome sarcoïdosique." (Pr. P. Couderc Réf. 72 G 57673)
L'étude allergologique révèle une hypersensibilité cutanée de type retardé très importante vis-à-vis du candida albicans. L'allergie alimentaire est strictement normale.

Recherche d'un foyer infectieux :

L'examen bactériologique et mycologique des selles montre la présence de candida albicans.

Etudes virales :

a) Sérologie :
La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe P.L.T. Elle est positive à 1/8 pour le groupe des adéno-virus.

b) Cultures :
Les recherches virales pratiquées au niveau de la membrane synoviale, de la muqueuse colique et dans un prélèvement pharyngé,sont négatives

Bilan digestif :

a) foie :
Le bilan biologique hépatique est normal.
La laparoscopie montre : " des remaniements discrets de la surface hépatique pouvant faire discuter une hépatite chronique ou une surcharge amyloïde." (Pr. Ag. M. Rachail)
L'examen histologique de la biopsie hépatique pratiquée sous laparoscopie, met en évidence : " des hépatocytes creusés çà et là de microvacuoles stéatosiques." (Dr. H. Martin Réf. 72 G 56281)

b) tube digestif :
Examen des selles :
Les réactions de Weber sont successivement : + , ++ , ++++ .
Présence de candida albicans.
Les recherches de parasites sont négatives.
Absence d'anomalies chimiques.

L'étude de la digestion est dans l'ensemble normale.

Radiologie :

Le transit baryté œsophago-gastro-duodénal et le transit du grêle sont normaux.

Le lavement baryté confirme les lésions coliques précédemment constatées en septembre I97I. Elles paraissent moins accentuées.

Explorations endoscopiques (Pr. Ag. M. Rachail) :

La rectoscopie montre (à part une fissure anale postérieure) " l'absence de lésions dans les 18 centimètres contrôlés ".

La recto-sigmoïdoscopie " ne révèle pas de lésions focalisées, mais des anomalies des selles (molles, jaunes, fétides) et de la muqueuse (discrètement inflammatoire), telles qu'on les rencontre dans la maladie de Crohn ".

La colonoscopie " permet de remonter aisément à 51 centimètres de l'anus. A ce niveau, la muqueuse présente un aspect discrètement inflammatoire et peut-être une ulcération plane, linéaire, recouverte d'un enduit légèrement purulent. En fait, il est possible qu'il s'agisse simplement d'une plage de mucus, la muqueuse étant simplement fragile, saignotant après brossage pour cyto-diagnostic. En redescendant, la muqueuse retrouve rapidement un aspect normal, non inflammatoire, aussi bien au niveau du sigmoïde que dans l'ampoule rectale. Conclusions colonoscopie confirmant la présence de phénomènes inflammatoires au niveau du colon gauche."

Cyto-histologie :

Les examens cytologiques des frottis pratiqués au niveau du rectum, du sigmoïde et du colon gauche, sont normaux.

L'examen histologique des biopsies montre :

- au niveau du rectum : " des lésions discrètes, représentées par une sclérose de la sous-muqueuse et la présence d'un follicule lymphoïde hypertrophique associés à un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes de la muqueuse. Aucun signe d'inflammation spécifique, ni aucun élément tumoral sur ce matériel." (Dr. F. Gras Réf. 72 G 59287)

- au niveau du sigmoïde : " un épithélium subnormal recouvrant un chorion fibreux, discrètement infiltré de lymphocytes et de plasmocytes. Les cryptes de Lieberkühn sont bien visibles et normales. Il n'a été observé aucune image permettant d'évoquer une colite segmentaire de Crohn sur ce matériel." (Dr. H. Faure Réf. 72 G 55938)

- au niveau du colon gauche : " la couche des glandes de Lieberkühn et la muscularis mucosae sont dissociées par du tissu adipeux et un infiltrat lymphocytaire diffus et en nodules. Aspect de colite non spécifique. Pas d'aspect de malignité dans ce matériel." (Dr. F. Gras Réf. 72 G 576I3)

Milieu synovial :

I - Liquide synovial :

Cytologie :

L'épanchement est très cellulaire. Il contient : 375 globules rouges par ml, 7875 globules blancs par ml, ragocytes = 25 % des cellules, polynucléaires neutrophiles = 54 %, lymphocytes = 24 %, histiocytes = 14 %, macrophages = 7 %, synoviocytes = 1 %.

Il s'agit : " d'un liquide très inflammatoire, comportant de très nombreux débris fibrillaires et une réaction lympho-histiocytaire marquée. Les polynucléaires neutrophiles sont très altérés : granulations cytoplasmiques hétérogènes, dispersées ; ballonisation des lobes nucléaires. La ragocytose, de ce fait, est ininterprétable. Très rares aspects de macrophagie cellulaire. Absence d'inclusions virales." (Dr. J.P. Gras)

Bactériologie :

Absence de germes à l'examen direct. Les cultures, avec recherche de B.K., sont stériles.

Sérologie :

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sur lames sont négatives.

Virologie :

Les cultures sont négatives.

2 - Membrane synoviale :

La biopsie synoviale du genou droit retire trois fragments qui présentent des aspects histologiques différents :

" Le premier concerne une membrane aplatie, tapissée d'une couche endothéliforme de synoviocytes. La couche sous-jacente lamellaire, pauci-cellulaire et fibreuse, sous-tend un tissu fibro-œdémateux.

Sur le second, la couche superficielle est modifiée par une néo-génèse vasculaire allant de pair avec une congestion, un œdème interstitiel et une infiltration lymphocytaire très lâche.

Sur le troisième enfin, les franges sont tuméfiées, globuleuses, "enflammées". Les synoviocytes tuméfiés, en palissades, sont recouverts d'un liseré de fibrine. L'axe conjonctif sous-jacent est habité par des bouquets vasculaires très congestifs, et il est infiltré d'histiocytes, de plasmocytes et de lymphocytes. Les polynucléaires sont en petit nombre, au contact de plages de nécrose." (Pr. P. Couderc Réf. 72 G 59I76)

En résumé :

Il s'agit d'une femme de 46 ans, qui présente une aphtose buccale récidivante évoluant par poussées depuis deux à trois ans. Ces poussées s'accompagnent d'une atteinte souvent sévère de l'état général.

Récemment, sont apparus :

- outre de nouvelles poussées de l'aphtose avec pour la première fois, atteinte des régions génitales,
- des signes articulaires sous forme de poly-arthralgies et de mono-arthrites inflammatoires,
- des manifestations digestives : coliques abdominales, diarrhée, rectorragies, aspect de colite segmentaire sur le cologramme, aspécificité des autres examens digestifs, faisant évoquer une maladie de Crohn colique. Le foie est le siège d'une surcharge stéatosique.

Des manifestations cutanées type érythème noueux, ont été signalées.

Mais l'atteinte oculaire fait défaut.

Outre l'association d'une maladie de Crohn avec un syndrome de Behcet, il faut souligner l'existence de phénomènes immunitaires :

- hypergammaglobulinémie,
- allergie à la pénicilline et importante hypersensibilité cutanée de type retardé à la candidine. Il faut remarquer qu'un foyer de candidose intestinale a été décelé ; ce dernier, étant donné l'état allergique de la malade vis-à-vis du candida albicans, pourrait peut-être jouer un rôle non négligeable dans le déterminisme de l'affection.
- présence d'anticorps anti-tissus (anti-muscle lisse au titre de 1/50) et anti-érythrocytes,
- sérologie virale passagèrement positive pour le groupe des adéno-virus.

Les recherches virales par cultures au niveau du pharynx, dans le liquide synovial, la membrane synoviale, la muqueuse colique, se sont avérées négatives.

OBSERVATION N° 2

Madame OTTA... Catina, 35 ans, femme de ménage, est admise, le 4 juin I969, dans le service de Rhumatologie (Pr. G. Cabanel), envoyée par son médecin traitant pour : " sciatique gauche, début d'abcès de la fesse ".

Antécédents :

La malade est d'origine sicilienne ; elle séjourne en France depuis I945.

Elle est mariée et mère de trois enfants qui sont en bonne santé. Il n'y a pas de fait pathologique à signaler parmi les membres de sa famille.

Elle a présenté un ulcère variqueux au niveau de la jambe droite.

En I955, elle a été soignée pour un épisode dépressif.

Anamnèse :

Une aphtose bucco-génitale ancienne, remontant au moins à l'adolescence, évolue par poussées récidivantes.

Depuis I965, madame OTTA... se plaint de lombalgies après effort s'accompagnant de vagues irradiations à la fesse et à la cuisse gauches.

En I967, survient un épisode d'algies diffuses (intéressant les membres inférieurs, la région lombaire, la nuque), sans élévation thermique, traité par une série d'injections intra-musculaires. Un abcès apparait alors à chaque fesse. L'évolution se fait vers l'évacuation spontanée à gauche, vers la résorption à droite.

Fin avril I969, un effort de soulèvement est suivi immédiatement d'une violente douleur dans la fesse gauche irradiant à la face externe de la cuisse et s'accompagnant de paresthésies dans le pied du même côté. Les injections intra-musculaires de Butazolidine prescrites pour soigner cette sciatique, sont à l'origine de deux nouveaux "abcès" de la fesse avec température à 38-39°, céphalées, frissons, sueurs profuses. Simultanément, se développe une poussée d'aphtose buccale.

Hospitalisations :

1er séjour :

Devant la persistance de ces troubles, madame OTTA... est hospitalisée le 4 juin I969.

A l'entrée, la température est à 40°. Elle redeviendra rapidement normale en quarante-huit heures.

L'examen permet de constater :

- une aphtose buccale (les ulcérations siègent au niveau de la langue et à la face interne des joues),
- des placards rouges violacés, indurés, non fluctuants, au niveau des deux fesses,
- une contracture des masses musculaires para-vertébrales lombaires et un signe de Lassègue à 45° à gauche,
- des arthralgies intéressant la hanche gauche, l'épaule droite, le genou droit et certaines articulations métacarpo-phalangiennes, spontanées et à la mobilisation, sans signes inflammatoires objectifs. Les autres articulations sont indemnes.

Le reste de l'examen clinique n'apporte rien de particulier.

La malade est mise aux antibiotiques en espérant une collection des abcès. Mais quinze jours plus tard, il n'y a toujours pas d'abcédation : il persiste une tuméfaction dure et sensible des deux côtés.

L'amélioration des signes inflammatoires et de l'état général permet à la malade de sortir du service le 1er août.

2ème séjour :

La recrudescence des douleurs au niveau de la hanche gauche avec exacerbation à la marche confinant la malade au lit, conduit à une nouvelle hospitalisation le 13 août 1969.

La température est à 38°.
Les mêmes nodules inflammatoires sont retrouvés au niveau des deux fesses. Ils existent aussi sur la cuisse droite où ils prennent un aspect d'érythème noueux.
L'aphtose buccale est présente.
Outre la hanche gauche, le genou gauche est douloureux. Les autres articulations sont indemnes.

Madame OTTA... sort du service le 27 septembre 1969, avec un simple traitement anti-inflammatoire.

Revue deux mois plus tard, la malade se plaint de la persistance de l'aphtose. Il n'y a pas de nouvelles manifestations cutanées, les anciennes lésions se sont atténués.

Au cours des deux séjours hospitaliers de madame OTTA... :

- aucun signe d'atteinte oculaire n'est décelé malgré les examens soigneux répétés,
- il existe un état dépressif assez marqué faisant suspecter des lésions neuro-méningées en rapport avec l'aphtose ; mais l'examen neurologique est strictement normal et l'examen du liquide céphalo-rachidien ne révèle pas d'anomalies,

- l'examen cardiaque est normal ; le tracé électrocardiographique ne montre qu'une banale tachycardie sinusale en rapport avec la fièvre ;
- l'examen pulmonaire tant clinique que radiologique est également normal.

Le bilan radiologique ostéo-articulaire révèle l'intégrité des hanches, des épaules, du rachis cervical et lombaire. Par contre, l'articulation sacro-iliaque gauche présente un aspect flou de son interligne avec légère condensation de la berge iliaque, d'interprétation difficile. L'articulation sacro-iliaque droite est normale.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est successivement à : 102 - 114 - 120 - 116 - 100 - 92 - 100 - 88 mm à la première heure.

L'hémogramme montre une anémie qui persistera et une polynucléose neutrophile qui disparaitra par la suite. Les résultats sont les suivants : 3.100.000 hématies/mm3, hémoglobine : 9,8 g/l, leucocytes = 13.800/mm3, polynucléaires neutrophiles = 83 %, lymphocytes = 11 %, monocytes 6 %.

Fibrinémie = 5,5 g/l. Sidérémie = 0,45 mg/l.

L'électrophorèse des protéines sériques montre surtout une hypergammaglobulinémie. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 78 g/l, albumine = 42,5 %, globulines alpha-1 = 6,5 %, alpha-2 = 10 %, bêta = 14 %, gamma = 27 %.

Electrophorèse des glycoprotéines sériques : coefficient = 1,34, alpha-1 = 26 %, alpha-2 = 27 %, bêta = 24 %, gamma = 23 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques est de type inflammatoire avec élévation de l'haptoglobine, de l'Ig A, et de la fraction bêta-1 A bêta-1 C. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig G = 12 g/l (N = 11,7 $\pm$ 2,7), Ig A = 4,3 g/l (N = 2,2 $\pm$ 0,8), Ig M = 1,5 g/l (N = 1,2 $\pm$ 0,5), fraction bêta-1 A bêta-1 C = 3,6 g/l (N = 1,4 $\pm$ 0,2).

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.
Les séro-diagnostics de Wright et de Félix sont négatifs.
Les antistreptolysines sont successivement à : 130 - 95 - 180 - 100 UAS. Antistreptokinases = 8 - 14 - 10 - 8 TN. Antihyaluronidases = 5.000 unités/ml (N = moins de 4.000 unités/ml
Les recherches d'agglutinines sériques à l'égard de 10 séro-groupes de Leptospira (Institut Pasteur) sont négatives.
Absence d'agglutinines froides.

Les recherches d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18 par la méthode de micro-agglutination de P. Giroud, sont d'abord négatives, puis reviennent positives à des taux régulièrement croissants pour R. Conori. Les taux successifs sont les suivants : 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, 1/2560, 1/1280, 1/1280, 1/1280.

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives. Absence de cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.

Allergie :

Il existe certaines manifestations cutanées d'allure allergique : petites réactions érythémato-papulaires aux points de piqûre, évoluant vers des pustules et parfois des phlyctènes ecchymotiques.

Les placards érythémateux des deux fesses pris initialement pour des abcès en voie de formation doivent certainement être interprétés dans ce sens.

Les tests cutanés à la recherche d'une éventuelle allergie à la Phénylbutazone s'avèrent négatifs.

Par contre, il existe une sensibilisation franche (++++) à l'égard du staphylocoque.

Une désensibilisation vis-à-vis du staphylocoque (Divasta) est entreprise. Elle n'aboutit à aucun résultat sensible, si ce n'est peut-être une légère régression de l'aphtose.

On tente alors une désensibilisation par injections intra-dermiques de salive formolée. Mais ce traitement doit être rapidement interrompu devant l'apparition de violentes réactions cutanées et d'une récidive de l'aphtose. Les deux premières injections sont responsables d'ecchymoses aux points de piqûre, dont l'une évolue vers une ulcération de 0,5 cm environ de profondeur. La troisième injection provoque une violente réaction locale avec fluctuation, tendance à l'abcédation.

Recherche d'un agent infectieux microbien :

L'examen du prélèvement de gorge révèle la présence de streptocoque D.

Le prélèvement de pus au niveau d'un nodule cutané inflammatoire apparu au point d'une injection intra-musculaire et ayant évolué vers un décollement épidermique et la suppuration, permet de mettre en évidence de nombreux pneumocoques, streptocoques D, staphylocoques pathogènes.

Etudes virales :

a) Sérologie :

La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adéno-virus, le groupe P.L.T.

b) Cultures :

Les recherches virales pratiquées à partir de broyats d'aphtes buccaux et du prélèvement de membrane synoviale, sont négatives.

Milieu synovial :

L'examen histologique du fragment de membrane synoviale prélevé par biopsie au niveau du genou gauche, montre : " des synoviocytes turgescents, hyperplasiés, prenant par place un aspect cotonneux, recouvrant un tissu conjonctif fibreux dans lequel les vaisseaux ont une paroi épaisse, fibro-hyaline et une lumière bien visible. Quelques lymphocytes disposés en trainées, infiltrent ce tissu conjonctif." (Dr. H. Faure Réf. 69 G 39807)

En résumé :

Il s'agit d'une femme de 35 ans, d'origine sicilienne, qui présente une aphtose buccale et génitale ancienne évoluant par poussées récidivantes depuis l'adolescence. Récemment, sont apparus d'importants phénomènes d'hypersensibilité cutanée aux points d'injection : placards indurés et inflammatoires des deux fesses pris au début pour des abcès en voie de constitution, nodules inflammatoires prenant un aspect d'érythème noueux, papulo-pustules, phlyctènes ecchymotiques, ulcération cutanée. Il existe en outre, des manifestations articulaires (polyarthralgies fugaces et récidivantes) et psychiques (important état dépressif).

Aucun signe d'atteinte oculaire n'a été décelé.

Le taux des gamma-globulines sériques est élevé.

L'étude allergologique révèle une sensibilisation cutanée franche vis-à-vis du staphylocoque. Un essai de désensibilisation par injections intra-dermiques de salive formolée entraine une violente réaction syndromique.

Les recherches virologiques par cultures, au niveau des aphtes et dans le milieu synovial, sont négatives. La sérologie virale est également négative.

Deux faits d'interprétation délicate, sont à noter :

- présence d'anticorps anti-rickettsie (R. Conori) à des taux régulièrement croissants, jusqu'à 1/2560,
- existence de signes radiologiques d'arthrite sacro-iliaque gauche.

OBSERVATION N° 3

Monsieur K... Larbi, 26 ans, ouvrier d'usine, est admis le 8 avril 1968, dans le service de Rhumatologie (Pr. G. Cabanel) pour : " asthénie, asthme, furoncles, aphtose buccale, hydarthrose du genou gauche, atteinte inflammatoire de la cheville gauche ".

Antécédents :

Il s'agit d'un nord-africain, originaire d'Algérie, arrivé en France en 1951, exerçant actuellement le métier de mélangeur de caoutchouc.

Aucun fait pathologique n'est à signaler parmi les membres de sa famille.

Depuis plusieurs années, il se plaint d'angines, d'otites et de bronchites à répétition.

En 1955, le malade a été victime d'un traumatisme minime du genou gauche.

Récemment, il a effectué un séjour de quatre ans (de 1962 à 1966) en Algérie.

Anamnèse :

En mai 1967, survient une pneumopathie aiguë fébrile, suivie peu de temps après, d'accès nocturnes de dyspnée asthmatiforme. Simultanément, apparait une aphtose buccale, anale et scrotale.

La radiographie des poumons montre une simple accentuation de la trame bronchique.

L'examen direct des crachats révèle la présence de nombreux cocci Gram + à morphologie de staphylocoques et d'entérocoques. Il n'a pas été vu de bacilles acido-alcoolo-résistants.

Il existe une importante lympho-monocytose sanguine à 50 % et une éosinophilie à 11 %.

Par la suite, l'état général s'altère progressivement (asthénie, perte de l'appétit, chute pondérale de 5 à 6 kilogs) tandis que se répètent les poussées d'aphtose bipolaire, entrainant une importante gêne fonctionnelle à la mastication, à la déglutition et à la défécation. Les crises d'asthme nécessitent la prescription temporaire de corticoïdes.

Au mois de mars 1968, une récidive de l'aphtose buccale avec température à 40°, est suivie d'une hydarthrose du genou gauche. Cet épisode régresse spontanément, mais le malade reste très asthénique.

Le 24 mars 1968, apparait une tuméfaction douloureuse du mollet gauche s'accompagnant d'un œdème de l'articulation tibio-tarsienne du même côté et d'une récidive de l'hydarthrose du genou gauche.

Monsieur K... est alors hospitalisé quelques jours dans le service de Cardiologie (Pr. Martin-Noël) où on constate une tuméfaction très douloureuse au niveau du tiers supérieur de la face interne du mollet gauche, sur un trajet veineux, de 2 cm^2 environ, avec élévation de la chaleur locale. Sous l'influence d'une thérapeutique anti-coagulante, cette phlébite jambière guérit en une dizaine de jours.

Hospitalisations :

1er séjour :

Devant la persistance des signes articulaires, le malade est adressé dans le service de Rhumatologie, le 8 avril 1968, pour bilan.

Le tableau clinique associe les symptômes suivants :

- une altération de l'état général dominée par une asthénie sévère et une inappétence,
- une aphtose buccale en voie de régression et des cicatrices d'aphtose génitale ancienne,
- des lésions de vascularite dermo-hypodermique sur les deux crêtes tibiales : nodules violacés, de consistance dure, sensibles au palper, qui disparaîtront en une quinzaine de jours,
- une arthrite inflammatoire du genou gauche avec hydarthrose, tuméfaction et élévation de la chaleur locale, qui va évoluer sur un mode subaigu pendant quatre mois. Le poignet gauche est le siège d'arthralgies, sans signes inflammatoires. Les autres articulations sont indemnes.

L'arthrite du genou gauche s'atténue rapidement sous l'effet du repos et de la thérapeutique anti-inflammatoire (oxyphénylbutazone), sans toutefois disparaître complètement.

Lorsque monsieur K... sort du service les éléments de vascularite dermo-hypodermique sont en voie de disparition.

2ème séjour :

Trois semaines plus tard, survient une nouvelle crise et le 6 mai 1968, monsieur K... est à nouveau hospitalisé.

On constate alors :

- une altération marquée de l'état général,
- une aphtose buccale et des bourses en voie de guérison,
- un élément de vascularite dermo-hypodermique sur la face dorsale d'une phalange ; les éléments situés au niveau des crêtes tibiales lors du précédent séjour, ont disparu,
- une arthrite du poignet gauche et un aspect modéremment inflammatoire du genou gauche avec une lame d'hydarthrose.

L'évolution est caractérisée par une amélioration progressive des symptômes avec reprise de l'état général, mais il persiste longtemps une petite lame d'hydarthrose et un œdème inflammatoire du poignet gauche.

Monsieur K... quitte le service le 26 juin I968.

Par la suite, au mois d'août 1968, survient une nouvelle poussée : tableau de polyarthrites fugaces intéressant les deux genoux, puis les deux poignets, enfin le coude droit, avec discrète récidive de l'aphtose, suivi d'une éruption cutanée nodulo-papulaire disparaissant en quatre jours.

Au cours des deux séjours de monsieur K..., les examens neurologiques et ophtalmologiques répétés sont restés normaux.

Le bilan radiologique ostéo-articulaire est normal.

Si le cliché thoracique est normal, les épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées en dehors de toute crise, montrent un abaissement du coefficient de Tiffeneau et sa correction par aérosol d'aleudrine, phénomènes en faveur d'un trouble obstructif pur de nature spasmodique.

L'électrocardiogramme révèle un bloc de branche droite incomplet sans hypertrophie ventriculaire droite.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 40 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 5.200.000 hématies/mm3, hémoglobine = 16 g/l, valeur globulaire = 0,95 ; leucocytes = 6.000/mm3, polynucléaires neutrophiles = 58 %, éosinophiles = 3 %, lymphocytes = 29 %, monocytes = 10 %.

Fibrinémie = 5,1 g/l. Sidérémie = 0,45 mg/l.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hyperprotéinémie avec élévation des globulines. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 82 g/l, albumine = 43,5 %, globulines alpha-1 = 8 %, alpha-2 = 11 %, bêta = 14 %, gamma = 23,5 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques révèle une augmentation des Ig G et de l'haptoglobine. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig G = 19 g/l (N = 11,7 $\pm$ 2,7), Ig A = 2,8 g/l (N = 2,2 $\pm$ 0,8), Ig M = 0,7 g/l (N = I,2 $\pm$ 0,5), fraction bêta-1 A bêta-1 C = 1,9 g/l (N = 1,45 $\pm$ 0,22).

Electrophorèse des glyco-protéines sériques : coefficient = 1,04 ; alpha-1 = 23,4 % ; alpha-2 = 31,2 % ; bêta = 25 % ; gamma = 24,4 %.

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative, de même la gono-réaction.

Antistreptolysines = 220 UAS.

Antistreptokinases = 8 TN.

Absence d'agglutinines froides et d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18.

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.

Absence de cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.

Allergie :

a) non spécifique :

Il existe une hypersensibilité cutanée à la piqûre : réaction érythémateuse et nodulaire d'apparition tardive au bout de 8-12 heures, s'effaçant en une semaine environ.

b) spécifique :

Les tests cutanés à la recherche d'une allergie microbienne, permettent dans un premier temps, d'objectiver une très importante hypersensibilité au vaccin CCB-Pasteur (2/100 de ml de vaccin CCB dilué au 1/10, soit une quantité d'un million de germes pneumococciques) : réaction érythémateuse de 20 mm et quelques pustules.

Dans un deuxième temps, trois jours après, une intra-dermo-réaction avec 5/100 de ml du vaccin anti-pneumococcique de l'Institut Pasteur à 200 millions de germes pneumococciques seuls par ml, provoque une très violente réaction cutanée : plaque érythémato-papuleuse de 40 mm, soit +++++++. Il s'agit donc d'une sensibilisation cutanée au pneumocoque d'intensité exceptionnelle.

Les autres tests donnent des résultats négligeables, à part une sensibilité modérée au colibacille.

En outre, six jours après l'injection intra-dermique de pneumocoques, survient une réaction syndromique comportant des atteintes inflammatoires des articulations du genou, du poignet, des métacarpo-phalangiennes du côté gauche, s'accompagnant d'une poussée d'aphtose buccale et scrotale, et d'une bronchite aiguë asthmatiforme avec température à 40°. La radiographie pulmonaire est normale.

Le terrain allergique majeur présent chez ce malade fait renoncer à pratiquer l'intradermo-réaction avec l'antigène extrait des broyats de sac vitellin.

Une vaccination polyvalente (Lantigen B) est mise en route en commençant avec des doses infimes augmentées très progressivement en surveillant toute ébauche de réaction focale ou générale. Il existe une sensation d'oppression respiratoire vespérale, mais pas de véritable crise d'asthme.

La désensibilisation spécifique au pneumocoque sera éventuellement envisagée dans un second temps.

Recherche d'un foyer infectieux :

L'examen bactériologique des prélèvements pharyngés et des crachats met en évidence de nombreux pneumocoques.

Absence de bacille de Koch.

Etudes virales :

a) Sérologie :

La sérologie virale est positive à 1/8 pour la grippe A. Elle est négative pour la grippe B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adéno-virus, le groupe P.L.T.

b) Cultures :

Les recherches virales pratiquées dans le liquide synovial sont positives. Elles seront décrites en détail à propos de l'étude du liquide synovial.

Milieu synovial :

1 - Liquide synovial :

Deux prélèvements sont pratiqués.

Chimie :

Il s'agit d'un liquide clair contenant 40 g/l de protéines. L'électrophorèse donnent les résultats suivants : albumine = 53 %, globulines alpha-1 = 4,5 %, alpha-2 = 8,5 %, bêta-1 = 8 %, bêta-2 = 5,5 %, gamma = 20,5 %.

Electrophorèse des glyco-protéines : alpha-1 = 45 %, alpha-2 = 28 %, bêta = 27 %.

Immuno-électrophorèse : Ig G = 7,2 g/l, Ig A = 1,4 g/l, Ig M = 0,45 g/l, fraction bêta-1 A bêta-1 C = 0,7 g/l.

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.

Bactériologie :

L'examen direct est négatif.
Les cultures avec recherche de B.K., sont stériles.

Cytologie :

Le liquide synovial prélevé est immédiatement centrifugé à 3.000 tours/mn. pendant cinq minutes. Le culot est étalé sur lames. Les frottis ainsi réalisés sont colorés par la méthode de GIEMSA-lent et examinés en microscopie optique avec un grossissement atteignant 1.250 .

" Il s'agit d'un liquide inflammatoire riche en cellules (15.000/mm3) : polynucléaires neutrophiles = 66 %, petits lymphocytes = 7 %, macrophages = 6 %, synoviocytes = 4 %, rares plasmocytes et monocytes, ragocytes = 16 %. Présence de nombreuses inclusions intra-cytoplasmiques de type viral à divers stades évolutifs. Les unes apparaissent comme des vacuoles de 2 à 3 microns de diamètre, à contenu granuleux, non homogène et blanchâtre. Certaines présentent des vacuoles à contenu beaucoup plus homogène, barré d'un "cristal" de tonalité peu différente du contenu vacuolaire. D'autre de taille comparable, comportent un halo clair centré par une zone de coloration plus dense, éosinophile, dont le volume varie d'une inclusion à l'autre. Enfin, il existe quelques corps d'aspect

muriforme de 1 à 2 microns de diamètre.

Il faut noter enfin, des phénomènes de macrophagie cellulaire : certains macrophages contiennent des polynucléaires dont on devine encore la structure cellulaire, d'autres renferment une masse homogène basophile. La coloration utilisée ne permet pas d'affirmer si ces dernières sont constituées d'A.D.N. ou d'A.R.N. et quels sont leur rapport avec les inclusions virales. Cependant, étant donné l'importance de la macrophagie cellulaire, il est vraisemblable que ces flaques basophiles représentent les débris nucléaires de cellules phagocytées." (Dr. J.P. Gras Réf. 68 1014)

Virologie :

a) Cultures :

Le liquide synovial est inoculé directement sur rein de singe, sur cellules Hela et sur œufs de 5 à 7 jours par voie intra-vitelline sans antibiotiques (0,2 ml de liquide inoculé par œuf). Les frottis de sac vitellin sont effectués après le sacrifice ou la mort des œufs. Ils sont colorés par les méthodes de MAY-GRUNWALD-GIEMSA, MACHIAVELLO ou STAMP.

Les inoculations sur rein de singe et sur cellules Hela sont négatives après deux passages.

Les ovocultures permettent de mettre en évidence des corps élémentaires prenant une teinte rubis par la technique de coloration de STAMP. Ils sont situés le plus souvent en dehors des cellules, soit groupés en amas, soit isolés. Ces corps élémentaires à la limite de la visibilité en microscopie optique, présentent les caractères morphologiques et les affinités tinctoriales des Bedsonia (P. GIROUD)

Il faut noter également la grande fréquence de la mort des œufs inoculés, entre le 2ème et le 13ème jour. Pour le premier prélèvement, sur 9 passages successifs, les frottis de sac vitellin réalisés soit sur les œufs morts, soit sur les œufs sacrifiés au 13ème jour, révèlent 3 fois de façon certaine la présence de corps élémentaires, 5 fois les résultats sont douteux, 5 fois ils sont négatifs. Pour le deuxième prélèvement, après 9 passages, la recherche d'inclusions est positive à 3 reprises, douteuse 6 fois, négative 4 fois . (cf. tableaux)

Passages	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Oeufs inoculés	2	3	1	3	2	2	2	2	2
Oeufs morts : - après 3° jour - après . jour	0	1 7°	0	1 10°	0	1 6°	1	2 9°	0
Inclusions		-		-		+	+	± et ±	
Oeufs vivants sacrifiés 13° jour	1	0	0	1	2	1	1	0	2
Inclusions	-			+	± et ±	-	±		-

Prélèvement n°1

Passages	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Oeufs inoculés	2	2	2	2	2	2	2	2	3
Oeufs morts - après 3° jour - après · jour	0	0	0	1 3°	1 9°	0	1 4°	0	0
Inclusions				-	±		-		
Oeufs vivants sacrifiés 13° jour	1(+) 1	1	2	1	1	1	1	2	3
Inclusions	+ et ±		+ et +	±	±	-	±	±	-

Prélèvement n° 2

(+) = activité ralentie

Les contrôles bactériologiques des œufs morts sont négatifs.

b) Sérologie :

Des essais d'identification sont réalisés avec l'antigène extrait des broyats de sac vitellin infecté. Les réactions de fixation du complément avec le groupe P.L.T. sont négatives. L'inoculation de l'antigène au cobaye ne permet pas d'obtenir une réaction positive au groupe P.L.T.

2 - Membrane synoviale :

L'examen histologique du fragment de membrane synoviale prélevé au niveau du genou gauche, montre : "l'absence d'hypertrophie et d'hyperplasie des villosités. Par contre, la bordure synoviale est le siège d'une nécrose fibrinoïde libérant dans l'articulation de véritables îlots cellulaires colonisés par une infiltration diffuse de polynucléaires et de macrophages. Cette bordure synoviale est hyperplasique par endroits, comportant plusieurs couches de synoviocytes. Le tissu conjonctif sous-jacent est le siège d'une hypervascularisation intense. Les vaisseaux sont entourés d'une sclérose collagène renfermant très peu d'éléments cellulaires. L'examen des différentes structures histologiques de la membrane synoviale, ne permet pas de mettre en évidence d'inclusions de type viral."

En résumé :

Il s'agit d'un nord-africain de 26 ans, qui présente une aphtose buccale et génitale récidivante évoluant par poussées successives depuis un an, associée récemment à des mono-, oligo- et poly-arthrites inflammatoires subaiguës récidivantes, avec altération marquée de l'état général. Il existe en outre, des manifestations cutanées (nodules dermo-hypodermiques, phénomènes d'hypersensibilité non spécifique), cardio-vasculaires (bloc de branche droite, phlébite jambière) et fait particulier, un asthme bronchique confirmé par les épreuves fonctionnelles respiratoires, apparu en même temps que l'aphtose et évoluant parallèlement à elle.

Les yeux sont indemnes de toute atteinte.

Les globulines sériques sont globalement augmentées.

L'étude allergologique permet de mettre en évidence une sensibilisation cutanée considérable à l'égard du pneumocoque avec réaction syndromique. Ce germe qui a été décelé sur les frottis pharyngés et dans les crachats, joue certainement un rôle important sur le cours de la maladie.

De nombreuses inclusions de type viral sont découvertes dans le liquide synovial. Les ovocultures permettent de retrouver dans la membrane vitelline, des corps élémentaires évoquant morphologiquement des Bedsonia. Mais les essais d'identification sont négatifs.

OBSERVATION N° 4

Monsieur DZI... Abdeljehl, 25 ans, étudiant, est vu le 31 janvier 1966 à la consultation du service de Dermatologie (Pr. P. Dugois), envoyé par le médecin du sanatorium de Saint Hilaire du Touvet pour : " érosions buccales récidivantes ".

Antécédents :

Il s'agit d'un nord-africain, originaire d'Algérie, venu en France au mois d'août I965, afin d'effectuer un séjour au sanatorium de Saint-Hilaire pour tuberculose pulmonaire et ganglionnaire cervicale.

Au mois de mai I965, le malade a présenté un chancre mou de la verge dans lequel il a été mis en évidence des bacilles de Ducrey.

Histoire de la maladie :

Les premières manifestations de la maladie apparaissent en 1960, sous forme d'aphtose buccale.

Un an plus tard, surviennent des lésions analogues au niveau des bourses.

Le 31 janvier I966, on constate :

- des lésions d'aphtose buccale,
- des plaques cutanées au niveau des jambes à type d'érythème ortié fugace et à répétition.

Un traitement associant Virustat, Becozyme, Nicobion, est entrepris.

Monsieur DZI... est revu un mois et demi plus tard. Les aphtes ont été très améliorés. Les lésions cutanées ont changé d'aspect ; il ne s'agit plus d'éléments ortiés mais de nodules d'hypodermite qui selon le malade, changent de place et évoluent en dix à quinze jours.

On prescrit la vitamine C par voie intra-veineuse à fortes doses (2 g).

Lors d'une nouvelle consultation, le 27 avril I966, on note la disparition de l'aphtose buccale, mais il existe un élément aphteux du scrotum. L'érythème des jambes qui avait rétrocédé au cours de la vitaminothérapie C intra-veineuse, vient de s'accentuer sur la fin d'une cure de Cyclomycétine. Il existe plusieurs éléments à type de nouures au niveau des jambes ainsi que des plaques à type d'érythème polymorphe sur les cuisses.

Un nouveau traitement (Stovarsol, Lysosyme) est institué.

Au début du mois de mai, survient une atteinte fluxionnaire des petites articulations des mains intéressant les métacarpo-phalangiennes et des poignets qui sont rouges chauds, tuméfiés, douloureux à la mobilisation.

Des radiographies des mains et des poignets pratiquées alors, auraient montré une nette raréfaction des travées osseuses des premières phalanges et de certains os du carpe (pisiforme et pyramidal)

Le 31 mai 1966, monsieur DZI... est hospitalisé pour une nouvelle poussée.

L'état général est peu altéré. La température est à 37°4.

On constate ;

- une aphtose buccale (gencives) et génitale (deux à trois ulcérations au niveau des bourses),
- des vergetures particulièrement marquées à la face interne des cuisses, sur les fesses et au niveau de l'aisselle droite.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Le traitement suivi dans le service consiste en une antibiothérapie à large spectre (ampicilline 2 g/j) et une vitaminothérapie B et C à fortes doses.

Le malade doit quitter précipitamment le service le 3 juin I966 pour des raisons sociales.

Au mois d'août I966, apparaissent des arthralgies récidivantes des poignets s'accompagnant de signes inflammatoires locaux.

Le malade est vu en consultation de Rhumatologie. Les radiographies des poignets sont normales. Le syndrome de Behcet est évoqué. Un traitement est prescris, comportant un anti-paludéen de synthèse (Quinercyl) et un anti-inflammatoire (Tandéril).

Lorsque monsieur DZI... quitte le sanatorium de Saint-Hilaire au mois de septembre 1966, il n'existe plus aucune lésions d'aphtose buccale ni génitale.

Revu en consultation trois mois plus tard, monsieur DZI... déclare n'avoir présenté aucune nouvelle manifestation cutanée ni muqueuse depuis sa sortie du sanatorium.

Signes négatifs :

Absence de troubles neurologiques, cardio-vasculaires, pleuro-pulmonaires.

L'examen ophtalmologique est normal.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 26 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 5.250.000 hématies/mm3, 8.000 leucocytes/mm3, polynucléaires neutrophiles = 64 %, lymphocytes = 36 %.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hyperprotéinémie avec élévation des globulines. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 78 g/l, albumine = 41,6 %, globulines alpha-1 = 5,8 %, alpha-2 = 13,1 %, bêta = 13,8 %, gamma = 25,7 %.

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.
Antistreptolysines = 160 UAS
Antistreptokinases = 2 TN
La recherche d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18 est positive au 1/160 pour R. Mooseri, négative pour les autres.

Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.

Etudes virales :

La sérologie virale est positive à 1/8 pour le groupe des adéno-virus. Elle est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe P.L.T.

Allergie :

Le bilan allergologique révèle une importante polysensibilisation microbienne cutanée : au streptocoque A +++, au staphylocoque ++, aux microbes respiratoires ++++, aux microbes intestinaux +++++.

Les tests sont négatifs pour la candidine, le trichophyton, les moisissures.

Biopsie d'un aphte du scrotum :

L'examen histologique montre ; " une ulcération à bords nets de l'épithélium malpighien contenant un tissu de granulation très riche en plasmocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles. Elle atteint le dartos scrotal et ses limites extérieures sont relativement nettes, marquées par une réaction fibroblastique du tissu conjonctif sous-cutané. Il n'existe aucun signe de spécificité et la recherche de parasites sur coupes histologiques est négative." (Dr. H. Dufour Réf. 66 G 26772)

En résumé :

Il s'agit d'un jeune nord-africain de 25 ans, porteur d'une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire, qui présente une aphtose buccale et génitale récidivante, évoluant depuis six ans. Récemment, sont apparus des signes d'atteintes inflammatoires oligo-articulaires. Il existe en outre, des manifestations cutanées : érythème ortié, érythème noueux, érythème polymorphe, vergetures.

L'examen ophtalmologique est normal.

Les globulines sériques sont globalement augmentées.

Le bilan allergologique révèle une importante polysensibilisation microbienne cutanée.

A noter la présence d'anticorps anti-rickettsies (R. Mooseri) et une sérologie virale positive pour le groupe des adéno-virus.

OBSERVATION N° 5

Monsieur BOI... Alfred, 40 ans, boulanger-patissier, est admis le 20 octobre 1970, dans le service de Rhumatologie (Pr. G. Cabanel), envoyé par le médecin de la Maison d'arrêt de Grenoble pour : " polyarthrite avec état subfébrile ".

Antécédents :

Le malade a effectué un séjour de trois ans (1947 à 1950) en Indochine lors de son service militaire.

Il a présenté quelques manifestations d'érythème polymorphe.

Aucun cas d'aphtose n'est signalé parmi les membres de sa famille, mais un de ses employeurs aurait été porteur comme lui, d'aphtes buccaux et génitaux.

Histoire de la maladie :

C'est en 1957 qu'apparaissent les premiers troubles sous forme d'aphtose buccale. Elle va évoluer par poussées avec des périodes d'accalmie.

Deux ans plus tard, a lieu le premier épisode d'aphtose génitale. Les lésions siègent au niveau du scrotum.

Les premières manifestations articulaires apparaissent en 1963, motivant la première hospitalisation. On constate alors :

- une altération de l'état général avec fièvre à 39°,
- une atteinte inflammatoire du genou droit avec hydarthrose et de la cheville gauche s'accompagnant d'un important œdème du cou-de-pied avec large placard de purpura.

Le malade reçoit un traitement cortisonique local. Il guérit en trois semaines.

Au mois de juin 1964, survient une nouvelle poussée caractérisée par :

- une aphtose buccale et des bourses,
- des aphtes cutanés spontanés dissiminés, mais aussi aux points de piqûre (fesses),
- des nodules dermo-hypodermiques rouges, chauds, très douloureux, au niveau des crêtes tibiales et cubitales,
- des manifestations articulaires : hydarthrose des deux genoux, simples arthralgies du coude droit et des petites articulations des doigts.

Au bout de quatre à cinq semaines, tout rentre dans l'ordre.

Au mois de mars 1967, monsieur BOI... est vu à la clinique de Rhumatologie du Pr. F. Delbarre (Thèse Bisson, Paris, observation n° 3) pour une hydarthrose des deux genoux, limitant la flexion avec signes inflammatoires plutôt discrets. L'aphtose buccale est absente; il existe un aphte du scrotum.

Le 10 mars 1967, monsieur BOI... est admis à l'hôpital Saint-Louis, pavillon H. Gougerot (service du Pr. R. Degos) pour une nouvelle poussée évolutive. On constate alors :

- une aphtose bipolaire : les ulcérations siègent au niveau de la langue, de la voûte du palais (avec importante stomatite), du scrotum et du fourreau de la verge (très suintants à ce niveau), de la marge de l'anus,
- un érythème noueux sur les crêtes cubitale et surtout tibiale gauches,
- des aphtes cutanés, surtout provoqués aux points de piqûre (fesses) mais aussi spontanés au niveau des membres,
- des ecchymoses,
- des adénopathies inguinales bilatérales indolores,
- une hydarthrose du genou droit avec douleurs et impotence fonctionnelle,
- une hyperkératose plantaire bilatérale.

L'état général est touché (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre à 40°)

La vitesse de sédimentation est successivement à : 100 - 112 - 60 - 100 - 130 mm à la première heure.

Le traitement fait appel à une désensibilisation spécifique (vaccin streptococcique), aux anti-paludéens de synthèse, à une vitaminothérapie B6 et C par voie parentérale à fortes doses et à une chimiothérapie anti-virale à très fortes doses (Virustat 2,4 g/j).

L'état cutanéo-muqueux s'améliore rapidement.

Cependant, devant la persistance des signes articulaires, le malade est adressé dans le service de Rhumatologie du Pr. F. Delbarre, au mois de mai 1967 (Thèse Bisson, Paris, observation n° 3).

La température est normale. Il existe une aphtose buccale et une atteinte inflammatoire du genou droit avec épanchement.

Après échec d'un traitement par le chlorhydrate de biguanide, une désensibilisation par injection de liquide synovial est tentée, mais l'hydarthrose récidive, des ulcérations scrotales et un élément papulo-pustuleux du bras apparaissent.

Une synoviorthèse du genou droit à l'Ytrium 90 est alors pratiquée le 7 juillet 1967.

Une semaine plus tard, les manifestations articulaires et cutanéo-muqueuses ont disparu.

Au mois de novembre 1967, l'apparition d'un hydarthrose du genou gauche nécessite une nouvelle hospitalisation dans le même service.

Il existe une aphtose bipolaire ainsi qu'un purpura pétéchial de la face dorsale de la main et de l'avant-bras à gauche sans signe du lacet. Le genou droit est normal.

L'état cutanéo-muqueux est bien amélioré par un traitement associant chlorhydrate de lysosyme, chlorhydrate de biguanide, transfusions sanguines. Mais les manifestations articulaires persistent inchangées.

L'absence de récidive de l'hydarthrose du genou droit cinq mois après la synoviorthèse, conduit à un traitement identique de l'arthrite du genou gauche.

En 1970, le malade fait trois nouvelles poussées. Il est hospitalisé à Gap, où on met en évidence un iritis de l'œil gauche

Hospitalisation actuelle (20 octobre 1970)

L'examen à l'entrée montre :

- une aphtose bipolaire, buccale (langue et lèvre inférieure) et génitale (scrotum et fourreau de la verge),
- des atteintes articulaires inflammatoires du genou droit avec hydarthrose et du coude droit. Les autres articles sont indemnes,
- des cicatrices d'érythème noueux au niveau des deux crêtes tibiales.

La température est à 38°.

Signes négatifs : absence de troubles neurologiques, cardio-vasculaires, pleuro-pulmonaires. Il n'existe pas de troubles digestifs. L'examen ophtalmologique est actuellement normal.

Le traitement entrepris associe une vitaminothérapie B et C par voie parentérale à fortes doses et une désensibilisation spécifique.

Lorsque monsieur BOI... sort du service le 15 janvier 197I, il existe une très nette amélioration consécutive à la régression des différents symptômes.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 82 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 3.900.000 hématies/mm3, 8.400 leucocytes/mm3, polynucléaires neutrophiles = 69 %, éosinophiles = 2 %, lymphocytes = 26 %, monocytes = 3 %.

Fibrinémie = 5,9 g/l. Sidérémie = 0,60 mg/l.

L'électrophorèse sur papier des protéines sériques montre une hyperprotéinémie et une élévation globale des globulines. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 78 g/l, albumine = 45 %, globulines alpha-1 = 5 %, alpha-2 = 14 %, bêta = 12,5 %, gamma = 23,5 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques montre l'existence de signes inflammatoires aigus très marqués, avec élévation des immunoglobulines prédominant au niveau des Ig M. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig G = 15 g/l (N = 11,7 $\pm$ 2,7), Ig A = 4,3 g/l (N = 2,2 $\pm$ 0,8), Ig M = 2,8 g/l (N = 1,2 $\pm$ 0,5), fraction bêta-1 A bêta-1 C = 1,9 g/l (N = 1,45 $\pm$ 0,22).

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.
Antistreptolysines = 160 UAS
Antistreptokinases = 6 TN
Absence d'anticorps anti-polio, anti-tétanos, anti-typhoïde.
Le séro-diagnostic de Paul Bunnel est négatif.
Les recherches d'agglutinines sériques à l'égard de divers sérogroupes de Leptospira (Institut Pasteur) sont négatives.
Absence d'agglutinines froides et d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18.
Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.
Absence de cellules de Hargraves, d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps anti-tissus.

Allergie :

a) non spécifique :

Des phénomènes d'hypersensibilité cutanée à la piqûre ont été notés.

b) spécifique :

Une cuti-réaction à la tuberculine entraine l'apparition d'un élément papuleux +++ avec participation hypodermique (presqu'un nodule d'érythème noueux). Il existe également une réaction au niveau du témoin, mais d'intensité plus faible. L'intra-dermo-réaction tuberculinique à 1/10 d'unité est positive à +++.

Les tests allergologiques mettent en évidence une plurisensibilisation cutanée à tous les allergènes microbiens et mycosiques : candida albicans ++++, proteus ++++, colibacille ++++, streptocoque A +++, staphylocoque +++.

Une désensibilisation concernant le streptocoque A et la candidine est tentée. Elle entraîne à la troisième semaine, une réaction inflammatoire du genou gauche avec douleurs et impotence fonctionnelle et une recrudescence des lésions cutanées s'accompagnant d'une intense éruption au niveau du visage, nécessitant la diminution des doses d'allergènes.

Recherche d'un foyer infectieux :

Il existe un foyer dentaire. Une avulsion est pratiquée.

Etudes virales :

a) Sérologie :

La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adéno-virus, le groupe P.L.T.

b) Cultures :

Les recherches virales pratiquées dans le liquide synovial sont négatives.

Milieu synovial :

1 - Liquide synovial :

La ponction du genou gauche retire un liquide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Chimie :

Il s'agit d'un liquide clair contenant 0,2 g/l de fibrinogène, 39 g/l de protéines.
L'électrophorèse montre une répartition des protéines très proche de celle du sérum. Les résultats sont les suivants : albumine = 48,5 %, globulines alpha-1 = 6 %, alpha-2 = 10 %, bêta = 16 %, gamma = 19,5 %.
Les dosages immuno-électrophorétiques donnent les résultats suivants : Ig G = 8,2 g/l, Ig A = 1,85 g/l, Ig M = 1,8 g/l, fraction bêta-1 A bêta-1 C = 0,9 g/l.
La sérologie rhumatoïde est dissociée : latex sur lame positif, Waaler-Rose sur lame négatif.

Bactériologie :

Il n'a pas été vu de germe à l'examen direct.
Les cultures avec recherche de B.K. sont stériles.

Cytologie :

Il s'agit d'un " liquide inflammatoire contenant de nombreux polynucléaires et lymphocytes. On retrouve plusieurs images de cannibalisme et des inclusions dispersées négatives au bleu de Toluidine." (Dr. J.P. Gras Réf. 70-LS-83)

Virologie :

L'inoculation du liquide synovial à des cultures de cellules, ne permet pas d'isoler de virus.

2 - Membrane synoviale :

L'examen histologique du fragment de membrane synoviale prélevé au niveau du genou gauche, montre : " des lésions minimes et localisées de la couche conjonctive "sous-séreuse" : il s'agit d'une multiplication et d'une tuméfaction des capillaires du fait d'une hypertrophie des cellules péricytaires et plus accessoirement des cellules endothéliales. Il n'y a pas à proprement parler de congestion. Autour de cette hyperplasie vasculaire, les éléments histiocytaires sont tous tuméfiés. De même, les synovioblastes sont également hypertrophiés, pourvus d'un cytoplasme basophile et granuleux, d'un noyau globuleux ou vésiculeux. Dans la couche adipeuse, il existe une fibrose péri-vasculaire plus ou moins bien systématisée." (Pr. P. Couderc Réf. 70 G 47196)

En résumé :

Il s'agit d'un homme de 40 ans, présentant une aphtose bucco-génitale et des atteintes inflammatoires oligo-articulaires ne laissant subsister aucune séquelles, évoluant par poussées récidivantes depuis une dizaine d'années et s'accompagnant d'une altération souvent sévère de l'état général. Il existe des manifestations oculaires (iritis) et cutanées : érythème noueux, aphtes cutanés, purpura, phénomènes d'hypersensibilité cutanée non spécifique. Tous les signes cardinaux du syndrome de Behcet se trouvent donc réunis chez ce malade.

Les globulines sériques sont globalement élevées.

L'étude allergologique révèle une importante polysensibilisation cutanée microbienne et mycosique. Des tentatives de désensibilisation par injections intra-dermiques de liquide synovial, et par la suite d'une solution diluée de streptocoques A et de candidine, entraînent des réactions syndromiques.

Les recherches virales pratiquées dans le liquide synovial avec cultures, sont négatives. Les sérologies virales sont également négatives.

OBSERVATION N° 6

Monsieur BEN... Mohamed, 29 ans, maçon, est admis le 6 octobre 1970, dans le service de Dermatologie (Pr. P. Dugois) adressé par son médecin traitant pour" température à 39-40°, éruption pustuleuse sur les bourses, aphtes buccaux ".

Antécédents :

Il s'agit d'un nord-africain originaire d'Algérie, travaillant en France depuis 1961.

Fin 1969, le malade a subi une amygdalectomie et une cure chirurgicale d'hémorroïdes.

Anamnèse :

La maladie débute en 1969 par l'apparition d'une aphtose buccale avec fièvre. Quelques mois plus tard, surviennent des "pustules" au niveau du scrotum. Ces troubles qui vont évoluer par poussées successives pendant six à huit mois, motivent une hospitalisation à Marseille au mois de septembre 1969.

A la fin de 1969, le malade est guéri.

Un épisode de manifestations oculaires à type de conjonctivite est signalé, ainsi qu'une hydarthrose récidivante du genou gauche, apparue selon le malade dans les suites d'un traumatisme à ce niveau. La chronologie exacte de ces troubles n'est pas précisée.

Hospitalisation actuelle :

Les troubles récidivent un an plus tard et monsieur BEN... est hospitalisé le 6 octobre 1970.

A l'entrée dans le service, on peut noter :

- une atteinte modérée de l'état général : asthénie, amaigrissement expliqué en partie par les troubles de la déglutition; la température est à 38°, elle va subir au cours du séjour des oscillations de faible amplitude : le malade étant tantôt apyrétique, tantôt subfébrile;
- une aphtose buccale avec stomatite très intense et adénopathies sous maxillaires bilatérales;
- une aphtose génitale : deux ulcérations scrotales à fond érosif, sanieux, d'où s'écoule une sérosité blanchâtre, coexistant avec des cicatrices de lésions antérieures identiques.

Par ailleurs, le reste de l'examen clinique est négatif. Les articulations sont indemnes. Les examens cardio-vasculaire et pulmonaire sont normaux. Il n'existe pas de troubles neurologiques. L'examen ophtalmologique est normal.

Une thérapeutique immuno-suppressive (Méthotrexate) est envisagée au début, mais cette éventualité est vite écartée car les ulcérations et l'état général s'améliorent rapidement sous vitaminothérapie B et C par voie parentérale à fortes doses.

Les lésions buccales et génitales guérissent en une quinzaine de jours.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 8 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 4.800.000 hématies/mm3, 6.400 leucocytes/mm3, polynucléaires neutrophiles = 55 %, éosinophiles = 4 %, lymphocytes = 35 %, monocytes = 6 %.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hyperprotéinémie, une réaction inflammatoire alpha-2-bêta et une hypergammaglobulinémie. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 82 g/l, albumine = 51 %, globulines alpha-1 = 2,5 %, alpha-2 = 11,5 %, bêta = 13 %, gamma = 22 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques montre une répartition normale des immuno-globulines et des signes inflammatoires aigus modérés avec élévation de l'haptoglobine. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig A = 2,2 g/l (N = 2,2 $\pm$ 0,8), Ig G = 14 g/l (N = 11,7 $\pm$ 2,7), Ig M = 1,3 g/l (N = 1,2 $\pm$ 0,5).

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.

Allergie :

Les tests cutanés révèlent l'existence d'une sensibilisation à l'égard du streptocoque +++ (confirmée par le vaccin CCB-Pasteur). Elle est plus légère pour les toxines intestinales.

La cuti-réaction tuberculinique est (+), ce qui n'a rien d'étonnant chez un sujet de cet âge.

Recherche d'un foyer infectieux :

Le prélèvement mycologique de la sérosité des aphtes (examen direct et cultures) est négatif.

Il existe une sinusite maxillaire chronique bilatérale avec diminution de la transparence radiologique des cavités en dégradé de la périphérie vers le centre. L'allergie joue sans doute un rôle dans son étiologie.

Etudes virales :

a) Sérologie :

La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adénovirus, le groupe P.L.T.

b) Cultures :

Les recherches virales pratiquées dans le sang et au niveau des ulcérations buccales et génitales, sont négatives.

En résumé :

Il s'agit d'un nord-africain de 29 ans, qui présente une aphtose bucco-génitale récidivante d'apparition récente (dix-huit mois environ), avec retentissement sur l'état général. Des manifestations oculaires mineures (conjonctivite) et articulaires (hydarthrose à répétition) ont été signalées. Une sinusite chronique d'origine probablement allergique, a été mise en évidence.

Les globulines sériques alpha-2, bêta, gamma, sont augmentées.

Les tests allergologiques cutanés révèlent une sensibilisation au streptocoque.

Les recherches virales par cultures dans le sang et au niveau des ulcérations buccales et génitales, sont négatives. Les sérologies virales sont également négatives.

OBSERVATION N° 7

Monsieur BI... Roland, 37 ans, maçon, est hospitalisé le 13 juin 1971, dans le service de Rhumatologie (Pr. G. Cabanel) pour un bilan d'arthrites récidivantes.

Antécédents :

Monsieur BI... ne se rappelle pas avoir eu de maladies avant son service militaire.

Aucun fait pathologique n'est à signaler parmi les membres de sa famille.

Anamnèse :

Le passé pathologique de monsieur BI... débute en 1957, dés son retour du Maroc où il avait effectué son service militaire, par un épisode diarrhéique pendant une quinzaine de jours, suivi d'une angine et d'une importante conjonctivite bilatérale de durée identique.

L'année suivante, les mêmes phénomènes se reproduisent.

En 1959, survient une importante hydarthrose du genou gauche consécutive semble-t-il, à un traumatisme à ce niveau. Asséché par ponction, l'épanchement se reproduit par la suite régulièrement, nécessitant une évacuation chaque année environ.

Il n'y a pas de notion d'uréthrite.

En 1961, apparait la première poussée d'aphtose buccale qui guérit spontanément en huit jours. Elle sera suivie d'autres poussées identiques de même durée, une par mois environ.

Depuis 1965, d'autres articulations sont intéressées par la maladie. Les genoux et les chevilles surtout et à un moindre degré les coudes et les poignets, sont périodiquement le siège de douleurs et de signes inflammatoires plus ou moins marqués. Un, deux, trois articles sont pris à chaque épisode, mais pas plus. En général, tous les ans au début de l'hiver, survient une crise plus intense guérissant en une quinzaine de jours sous l'action de la corticothérapie et de la thérapeutique anti-inflammatoire.

Fait remarquable, les poussées d'aphtose buccale semblent rythmer la survenue des manifestations articulaires.

A aucun moment au cours de la maladie, la région génitale n'a été le siège d'ulcérations.

Au mois de janvier 1971, une talalgie bilatérale annonce une nouvelle crise beaucoup plus intense que les précédentes. De nombreuses articulations sont touchées : genoux, chevilles, coudes, poignet gauche, épaules. Les douleurs sont de type inflammatoire, entraînant l'insomnie. L'état général est atteint : asthénie, température très élevée, chute pondérale de cinq à six kilogs. La corticothérapie n'a qu'une action très incomplète et doit être arrêtée de façon brutale devant l'apparition de signes d'intolérance digestive.

Hospitalisation actuelle :

Monsieur BI... est donc adressé dans le service de Rhumatologie (Pr. G. Cabanel) pour bilan d'arthrites récidivantes.

A l'entrée, le 13 juin 1971 :

- l'état général est satisfaisant; le malade est apyrétique;
- l'examen des articulations montre des genoux légèrement tuméfiés avec épaississement hypertrophique de la membrane synoviale, mais pas d'épanchement; les autres articulations sont normales;
- les amygdales sont tuméfiées, la gorge est érythémateuse;
- l'examen ophtalmologique montre une conjonctivite bilatérale isolée sans signe d'uvéite.

Par ailleurs, il existe des troubles digestifs : diarrhée et rectorragies. La rectoscopie ne montre qu'un petit polype et une banale anite hémorroïdaire. Le lavement baryté montre l'absence d'altération du cadre colique.

Monsieur BI... se plaint aussi de cauchemars qui peuvent être mis sur le compte de son terrain éthylique.

Signes négatifs : absence de troubles pleuro-pulmonaires, cardio-vasculaires et neurologiques. Le bilan radiologique ostéo-articulaire est normal.

Une importante polysensibilisation microbienne et mycosique ayant été mise en évidence, une désensibilisation spécifique est tentée.

En cours de séjour, malgré la couverture anti-inflammatoire, survient une nouvelle poussée d'aphtose buccale avec fluxions articulaires, qui guérit en une dizaine de jours.

Monsieur BI... sort du service le 3 août 1971, avec un traitement anti-inflammatoire (Indocid) en vue de prévenir les fluxions articulaires.

Il est revu en consultation deux mois plus tard. Depuis sa sortie de l'hôpital, le malade signale la survenue de quelques épisodes de douleurs articulaires, mais avec peu ou pas de signes inflammatoires. L'Indocid bien toléré, est poursuivi.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 28 mm à la première heure.

L'hémogramme montre : 4.800.000 hématies/mm3, 6.600 leucocytes/mm3, polynucléaires neutrophiles = 80 %, éosinophiles = 2 %, lymphocytes = 14 %, monocytes = 4 %.

Fibrinémie = 3,2 g/l. Sidérémie = 0,68 mg/l.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une discrète élévation des globulines bêta et gamma. Les résultats sont les suivants : protéines totales = 72 g/l, albumine = 55,5 %, alpha-1 = 2,5 %, alpha-2 = 7,5 %, bêta = 12 %, gamma = 22,5 %.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques montre une élévation modérée des immunoglobulines et une légère diminution de l'haptoglobine. Les dosages donnent les résultats suivants : Ig G = 15 g/l (N = 11,7 ± 2,7), Ig A = 3,6 g/l (N = 2,2 ± 0,8), Ig M = 1,7 g/l (N = 1,2 ± 0,5), fraction bêta-1 A bêta-1 C = 1,9 g/l (N = 1,45 ± 0,22).

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.
Antistreptolysines = 166 UAS
Antistreptokinases = 2 TN
Les séro-diagnostics de Wright, de Widal et Félix et de Paul Bunnel sont négatifs.
Les recherches d'agglutinines sériques à l'égard de divers séro-groupes de Leptospira (Institut Pasteur) est positive (limite 1/200) pour le séro-groupe Javanica, mais ce résultat est isolé.
Absence d'agglutinines froides et d'anticorps anti-rickettsies et néo-rickettsie Q 18.
Les réactions au latex et de Waaler-Rose sont négatives.
Absence de cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.
Absence d'anticorps anti-tissus.

Allergie :

L'étude allergologique révèle une importante polysensibilisation cutanée +++++, au candida albicans, au streptocoque A, au staphylocoque, aux microbes intestinaux, colibacille et proteus.
Une désensibilisation à la candidine est entreprise.

Recherche d'un foyer d'infection :

Il existe plusieurs foyers infectieux dentaires. Des avulsions multiples sont réalisées.

Etudes virales :

a) Sérologie :

La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adéno-virus, le groupe P.L.T. Absence d'anticorps anti-cocksackies (Institut Pasteur).

b) Cultures :

Les recherches virales pratiquées à partir du liquide synovial, sont négatives.

Milieu synovial :

1 - Liquide synovial :

Deux prélèvements sont pratiqués à quarante-huit heures d'intervalle.

Le liquide est clair.
La sérologie rhumatoïde est négative.

Bactériologie :

L'examen direct est négatif.
Les cultures avec recherche de B.K., sont stériles.

Cytologie :

Le premier prélèvement montre : " un liquide de type inflammatoire, d'aspect hémorragique. Il comporte une majorité de polynucléaires altérés rendant discutable l'évaluation de la ragocytose. Absence de phénomènes de macrophagie cellulaire. Absence de cristaux. Quelques débris ostéo-cartilagineux et fibrillaires. Conclusion : liquide de type inflammatoire sans étiologie évidente du point de vue cytologique ". (Dr. J.P. Gras Réf. 71 LS 58) Les résultats sont les suivants: hématies = 325.000/mm3, leucocytes = 3.600/mm3, ragocytes = 12 % des cellules, polynucléaires neutrophiles = 68 %, lymphocytes = 8 %, histiocytes = 14 %, macrophages = 8 %, synoviocytes = 2 %.

Le deuxième prélèvement montre : " un liquide de type inflammatoire où l'on peut noter une importante réaction lymphocytaire sous formes jeunes. Tous les polynucléaires sont altérés, ce qui rend impossible le pourcentage des ragocytes. Absence de cristaux. Absence de cannibalisme cellulaire. Il n'a pas été vu de cellules B de Heller. Cet épanchement peut faire évoquer une tuberculose ostéo-articulaire ou une polyarthrite séro-négative." (Dr. J.P. Gras 71 LS 58) Les résultats sont les suivants : hématies = 8.250/mm3, leucocytes = 6.750/mm3, polynucléaires neutrophiles = 27 %, grands lymphocytes = 9 %, petits lymphocytes = 51 %, histiocytes = 6 %, macrophages = 6 %, plasmocytes = 1 %, absence de synoviocytes.

Virologie :

Aucune particule de type viral n'a été décelée, ni à l'examen direct, ni après inoculation à des cellules en cultures.

2 - Membrane synoviale :

Le fragment de membrane synoviale prélevé au niveau du genou gauche offre un " aspect histologique de synovite chronique, caractérisé par un épaississement des franges synoviales tapissées par un revêtement mésothélial parfois modérément hyperplasique, mais plus généralement atrophique. Le chorion sous-jacent, siège d'une fibrose lâche, est parcouru par des vaisseaux à paroi fibro-hyaline et à lumière tantôt béante, tantôt occluse par cette fibrose pariétale. Les éléments inflammatoires cellulaires mononucléés volontiers plasmocytaires, sont peu nombreux." (Dr. H. Martin Réf. 71 G 51764)

En résumé :

Il s'agit d'un homme de 37 ans, qui présente des atteintes inflammatoires articulaires à répétition, ne laissant subsister aucune séquelle après une dizaine d'années d'évolution, et dont la survenue semble rythmée par des poussées d'aphtose buccale. L'état général est souvent sévèrement touché lors des poussées de la maladie. Il existe des manifestations oculaires mineures (conjonctivite) et digestives (diarrhée, rectorragies).

Il faut noter l'absence jusqu'à présent d'iritis et de localisation génitale de l'aphtose.

Il existe une élévation des globulines sériques portant sur les fractions bêta et gamma.

Les tests allergologiques révèlent une très importante polysensibilisation microbienne et mycosique cutanée.

Les recherches virales pratiquées dans le liquide synovial, avec cultures, sont négatives. Les sérologies virales sont également négatives.

OBSERVATION N° 8

Monsieur COI... Claude, 24 ans, étudiant, est admis le 7 décembre 1970, dans le service de Dermatologie (Pr. P. Dubois), envoyé par son médecin traitant pour aphtose buccale et génitale.

Antécédents :

Aucun fait pathologique n'est à signaler parmi les membres de sa famille.

Vers l'âge de I5 à I6 ans, est survenu un épisode de troubles intestinaux, étiqueté : "grippe intestinale".

De I8 à 20 ans, le malade a présenté un intertrigo inguinal et interdigital récidivant.

Depuis quatre ans, il est suivi par un psychiatre et un psychothérapeute, pour état dépressif et obsessionnel assez sévère.

Anamnèse :

C'est au mois de septembre 1970 qu'apparaissent les premiers troubles sous forme :

- d'un prurit entre les orteils,
- de taches érythémateuses, nummulaires, prurigineuses au niveau du scrotum et de la verge,
- d'une stomatite avec odynophagie.

Au début du mois d'octobre, alors que la guérison des lésions cutanées s'amorce, survient une forte diarrhée avec violentes coliques abdominales et important météorisme.

Les signes digestifs et cutanés s'améliorent progressivement et en quinze jours monsieur COI... est guéri.

Hospitalisations :

1er séjour :

Deux mois plus tard, à l'occasion de soucis et d'un surmenage intellectuel (perspective d'un examen), les troubles récidivent et monsieur COI... est hospitalisé le 7 décembre 1970.

L'état général est peu altéré. La température est à 37°.

On constate :

- une aphtose bipolaire : buccale avec stomatite intense, et génitale;
- une chéloïde du coude droit;
- une conjonctivite folliculaire bilatérale à l'examen ophtalmologique.

Il existe une diarrhée modérée

Le reste de l'examen clinique est normal.

Au bout d'une semaine d'un traitement associant une vitaminothérapie B et C par voie parentérale à fortes doses et un antibiotique à large spectre (Auréomycine), la guérison des lésions est obtenue et monsieur COI... sort du service le 15 décembre 1970.

Par la suite, deux nouvelles poussées d'aphtose bucco-génitale sont signalées.

2ème séjour :

Le 24 mars 1971, monsieur COI... entre à nouveau dans le service pour une nouvelle poussée, la cinquième depuis le début de la maladie, caractérisée par une diarrhée suivie le lendemain par l'apparition d'ulcérations au niveau de la cavité buccale et des organes génitaux.

La température est à 37°. On constate :
- une aphtose buccale (pointe de la langue, lèvre supérieure) et génitale (gland, scrotum, fourreau de la verge),
- des placards érythémateux, prurigineux au niveau du visage; un intertrigo du pied gauche; une blépharite à droite.

Le reste de l'examen est normal.

Signes négatifs : absence de troubles neurologiques, pulmonaires, cardio-vasculaires, articulaires.

Explorations complémentaires :

Bilan de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est à 4 mm à la première heure. L'hémogramme montre : 5.000.000 hématies/mm3, 3.800 leucocytes/mm3, polynucléaires neutrophiles = 58 %, éosinophiles = 5 %, lymphocytes = 31 %, monocytes = 6 %.

Séro-immunologie :

La sérologie syphilitique est négative.

Etudes virales :

La sérologie virale est négative pour la grippe A et B, le para influenzae Sendaï, le groupe des adénovirus, le groupe P.L.T.

Allergie :

Le bilan allergologique révèle une importante sensibilisation cutanée :
- de type immédiat à +++ et retardé à +++++ au candida albicans,
- à ++++ au streptocoque A.

Recherche d'un foyer infectieux :

La multiplicité des lésions cutanées et la fréquence des troubles digestifs associés sont en faveur d'une candidose avec foyer intestinal.

Cette présomption se trouve confirmée par la mise en évidence de levures dans les selles. L'identification (auxanogramme et zymogramme) montre qu'il s'agit de candida albicans et de géotrichum.

Un traitement par la Mycostatine est suivi de la guérison des lésions cutanéo-muqueuses et de la disparition de la symptomatologie digestive.

Une nouvelle poussée survient à l'arrêt du traitement.

En résumé :

Il s'agit chez un homme de 24 ans, d'une aphtose buccale et génitale récidivante d'apparition récente (six mois). Il existe des manifestations oculaires mineures (conjonctivite folliculaire bilatérale), cutanées (placards érythémateux de la face), digestives (diarrhée) et psychiques (important état dépressif et obsessionnel). Les articulations sont restées jusqu'à présent indemnes de toute atteinte.

Une candidose associée, cutanée (intertrigo, blépharite) et intestinale (pouvant expliquer les troubles du transit), est mise en évidence. Etant donné l'existence d'une intense sensibilisation cutanée à l'égard du candida albicans révélée lors de l'étude allergologique, et la chronologie des troubles, on peut penser que cette candidose joue ici un rôle important dans le déterminisme de l'aphtose.

Il n'y a pas d'anomalie des protéines sériques.

Les sérologies virales sont négatives.

OBSERVATIONS N°		1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe		F	F	M	M	M	M	M	M
Pays d'origine		France	Sicile	Algérie	Algérie	France	Algérie	France	France
Age du début de l'affection (ans)		44	15-18	25	19	27	28	23	24
Durée d'évolution de la maladie (ans)		3	20	1	7	14	1	14	½
Aphtose	buccale	+	+	+	+	+	+	+	+
	génitale	+	+	+	+	+	+	O	+
Altération de l'état général		+	+	+	O	+	+	+	O
Manifestations	articulaires	+	+	+	+	+	+	+	O
	oculaires	O	O	O	O	iritis	conjonc.	conjonc.	conjonc.
	digestives	Crohn						diarrhée	diarrhée
	neuro-psychiques		état dépres						état dépres
	cutanées E.N.	+	+	+	+	+			
	cutanées U.C.		+			+			
	cutanées H.C.		+++	+		+			
	cutanées autres				éryt.	purpura			éryt.
	pulmonaires			asthme					
	cardio-vasculaires			BBD phléb.					

BBD = bloc de branche droite

E.N. = érythème noueux U.C. = ulcération cutanée

H.C. = hypersensibilité cutanée (piqûre)

TABLEAU RECAPITULATIF N° I

Aspects cliniques

OBSERVATIONS n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Genou	+	+	+		+	+	+	
Poignet	+		+	+			+	
Cheville			+		+		+	
Coude			+		+		+	
Epaule	+	+					+	
Métacarpo-phalang.		+		+				
Doigts					+			
Avant-pied					+			
Hanche		+						
Sacro-iliaque		+						

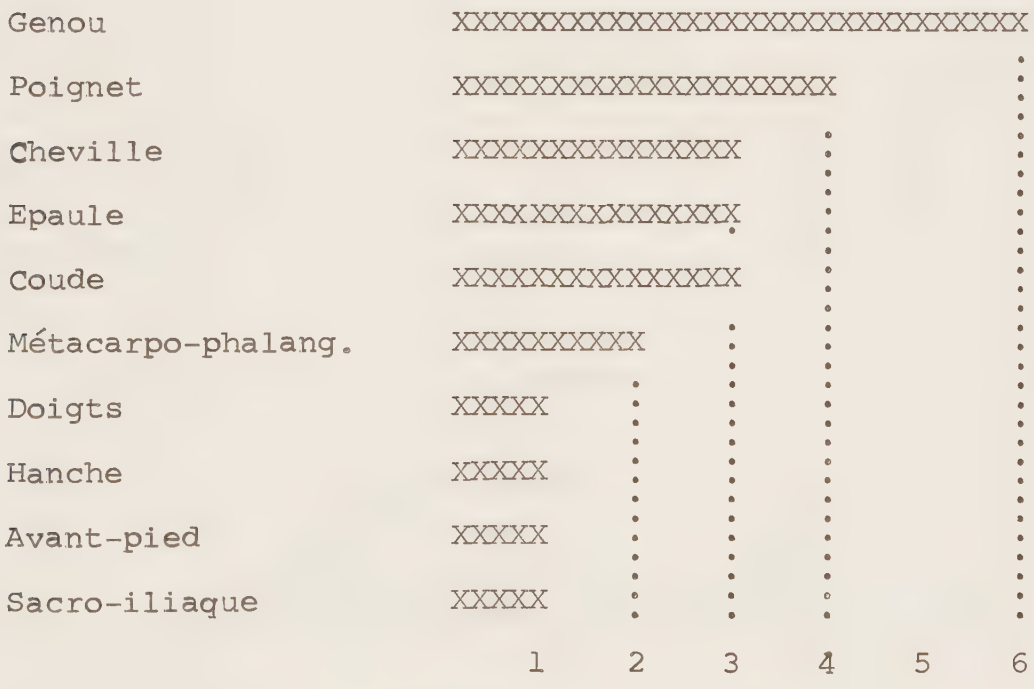

TABLEAU N° II

Répartition topographique des atteintes articulaires

OBSERVATIONS N°		1	2	3	4	5	6	7	8
protéines totales		+	+	+	+	+	+	N	N
rapport alb./glob.		-	-	-	-	-	-	N	N
globulines	alpha-I	N	+	+	+	+	N	N	N
	alpha-2	+	+	+	+	+	+	N	N
	bêta	+	+	+	+	+	+	+	N
	gamma	+	+	+	+	+	+	+	+
immunoglobulines	G	+	N	+		+	N	+	
	A	+	+	N		+	N	+	
	M	+	N	N		+	N	N	
fraction	bêta-I A bêta-I C	+	+	+		+		+	
haptoglobine			+	+			+	-	

+ = augmenté - = diminué N = normal

TABLEAU RECAPITULATIF N° III

Résultats des électrophorèses et
immuno-électrophorèses des protéines sériques

OBSERVATIONS N°		1	2	3	4	5	6	7	8
anti-corps anti-	rickettsies	O	+	O	+	O		O	
	adéno-virus	+	O	O	+	O	O	O	O
	P.L.T.	O	O	O	O	O	O	O	O
	tissus	+				O		O	
cultures virales		-	-	+		-	-	-	
ALLERGIE	streptocoque				+++	+++	+++	+++++	++++
	staphylocoque		++++		++	+++		+++++	
	candida albicans	++++			O	++++		+++++	+++++
	pneumocoque			+++++ ++					
	colibacille			+		++++		+++++	
	microbes respiratoires				++++				
	microbes intestinaux				+++++		+	+++++	
	proteus					++++		+++++	
	divers	péni.							

TABLEAU RECAPITULATIF N° IV

Etudes virale et allergique

COMMENTAIRES

DES OBSERVATIONS

Notre série de malades nous a permis de retrouver les principales caractéristiques de l'affection, à savoir :

- La survenue chez un sujet jeune au cours de la deuxième décade (6 cas sur 8), le plus souvent de sexe masculin (6 cas sur 8), vivant ou ayant vécu au pourtour du bassin méditerranéen (trois nord-africains, une sicilienne) . (TABLEAU N° I)
- Le polymorphisme clinique (TABLEAU N° I)
- L'évolution par poussées spontanément résolutives.
- La fréquence des atteintes articulaires (7 cas sur 8), sous forme surtout de mono- ou d'oligo-arthrites, parfois de polyarthrites, subaiguës récidivantes, touchant plus souvent les grosses articulations (genoux, poignets, chevilles, épaules) que les petites articulations des mains et des pieds (TABLEAU N° II), et ne laissant subsister aucune séquelles même après une longue période d'évolution (obs. n° 5,7).
- L'absence de signes biologiques de certitude. Mais deux éléments sont fréquemment constatés :
  + l'accélération de la vitesse de sédimentation (6 cas sur 8),
  + la dysprotéinémie (7 cas sur 8) : élévation des globulines portant surtout sur les fractions alpha-2 et gamma, augmentation des immunoglobulines Ig A et Ig G, quelquefois des Ig M (TABLEAU N° III).
- Les anomalies du liquide synovial : richesse en éléments cellulaires, ragocytose importante, aspects de macrophagie cellulaire, taux élevé du complément synovial.
- L'absence de spécificité des lésions histologiques associant les mêmes éléments dans des territoires très différents :
  + une infiltration inflammatoire, volontiers péri-vasculaire, faite de cellules mononucléées (lymphocytes, histiocytes, plasmocytes, macrophages) et de polynucléaires,
  + une angéite diffuse avec épaississement des parois vasculaires infiltrées par les éléments cellulaires inflammatoires et parfois thrombose des lumières vasculaires entraînant des plages de nécrose adjacentes,
  + une turgescence, un œdème de la substance fondamentale avec tendance à la fibrose et à la sclérose collagène.

- L'efficacité médiocre sur le cours de la maladie des différentes thérapeutiques.

Il faut encore remarquer l'absence dans notre série, d'atteinte neuro-méningée, malgré une fréquence estimée à IO à 30 % selon les auteurs.

Certaines manifestations viscérales digestives, articulaires, pulmonaires, cardiaques, exceptionnelles ou non mentionnées dans la littérature, nous paraissent mériter quelques commentaires.

- MANIFESTATIONS DIGESTIVES -

Les manifestations digestives, exceptionnelles pour TOURAINE A. (144) (aphtes de l'œsophage : 3 cas), paraissent au contraire fréquentes à OSHIMA Y. (109) dont 50 malades sur 85 présentent des troubles digestifs fonctionnels : diarrhée, douleurs abdominales, météorisme, nausées, perte de l'appétit; l'intensité de ces signes augmente lors des poussées de la maladie ; des modifications radiologiques de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon peuvent les accompagner : dilatation, perte des haustrations, aspect tubulé du colon.

D'autres auteurs font également état de manifestations digestives :

+ mineures : diarrhée, vomissements (MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89)); diarrhée, rectorragies, aspect tubulé du colon gauche (WELFLING J. 1966 (150))

+ plus sévères :

- syndrome dysentérique (MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89) 5 cas, BISSON M. 1971 (21) 3 cas)

- ulcère du duodénum (MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89) 3 cas), ulcère iléal (SEKINE T. 1971 (124)), ulcérations colique et rectale (EMPEY D.W. 1972 (40))

- recto-colite hémorragique (JENSEN T. 1944 (65) 2 cas; BOE J.B.,DALGAARD J.B. et SCOTT D. 1958 (23) 3 cas; RAMSAY

C.A. 1967 (119) 1 cas; MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89) 1 cas; MENKES C.J. 1970 (93) 1 cas; BISSON M. 1971 (21) 1 cas.

Des complications peuvent survenir à type de perforations qui ont été observées au niveau :

- du jéjunum (NAGASU K. 1961 (100))
- de l'iléon distal (SOMEMURA S. 1963 (135))
- de la région iléo-cœcale (TSUKADA S. 1964 cité par PERLEMUTER L. (114))

Des perforations multiples du colon ont été rapportées, ayant nécessité des résections intestinales étendues (CURTH H.O. citée par RAMSAY C.A. (118); MARUYAMA K. 1966 (88))

Des signes digestifs existaient chez trois de nos malades :

- diarrhée (obs. n° 7,8)
- coliques abdominales, diarrhée, rectorragies, aspect de colite segmentaire sur le cologramme, faisant évoquer une maladie de Crohn colique (obs. n° 1)

Son diagnostic se base sur les arguments suivants :

- la symptomatologie clinique,
- l'aspect radiographique,
- la non spécificité des endoscopies et des autres examens.

Par contre certains éléments ne plaideraient pas en sa faveur :

- l'histologie peu parlante,
- la réaction de Kveim négative, mais on sait depuis MITCHELL D.N. et coll. 1970 (95) que la positivité de la réaction de Kveim dans la maladie de Crohn n'existe que dans 51 % des cas,
- la positivité de la cuti-réaction à la tuberculine; en fait, FLETCHER J. et HINTON J.M. (45) ont démontré en 1967 que la fréquence des réactions tuberculiniques négatives, autrefois évaluée à 65-70 % des cas de maladie de Crohn, s'élève en réalité à 47 %, pourcentage comparable à celui de la population générale.

L'évolution des signes digestifs par poussées parallèlement aux autres manifestations du syndrome de Behcet (aphtes,

atteintes articulaires), permettrait de penser qu'il ne s'agit pas là de phénomènes fortuits et indépendants, mais d'éléments faisant partie d'une seule et même maladie.

D'ailleurs, l'étiopathogénie de la maladie de Crohn présente, nous le verrons dans le chapitre suivant, de nombreux points de rapprochement avec celle du syndrome de Behcet.

A notre connaissance, cette association d'une maladie de Crohn et d'un syndrome de Behcet n'a jusqu'à présent été signalée que deux fois dans la littérature : BECHGAARD en 1940 cité par RAMSAY C.A. (118), et récemment MIR-MIDJLESSI S.H. 1972 (94).

- MANIFESTATIONS ARTICULAIRES -

Chez notre deuxième malade, il existait des signes radiologiques d'arthrite sacro-iliaque gauche.

Si les atteintes articulaires sont fréquentes dans le syndrome de Behcet (de 40 à 70 % des cas selon les auteurs), elles n'intéressent qu'exceptionnellement les articulations sacro-iliaques.

Nous avons relevé dans la littérature neuf cas d'aspect radiologique de spondylarthrite ankylosante associé à un syndrome de Behcet : GRIGNOLO A. 1949 (51) 1 cas, LEMKE D.G. 1954 (83) 1 cas, PERKINS E.S. 1961 (116) 1 cas, WELFLING J. 1966 (150) 1 cas, CAROIT M. et SOLNICA J. 1967 (30) 2 cas, PERLEMUTER L. 1968 (114) 1 cas, MITROVIC D. 1968 (97) 1 cas, HILLS E.A. 1 cas cité par STRACHAN R.W. et WIGZELL F.W. (136).

Si pour BISSON M. (20), il pourrait ne s'agir que d'une simple coincidence, WELFLING J. (149) (150) pense que la fréquence de l'atteinte sacro-iliaque au cours du syndrome de Behcet est sous-estimée. Quoiqu'il en soit, ces deux auteurs s'accordent pour dire que le contrôle radiologique du rachis et des articulations sacro-iliaques devrait être systématiquement demandé dans le syndrome de Behcet.

A propos de la talalgie bilatérale inauguratrice d'une poussée, signalée dans l'observation n° 7, les manifestations para-articulaires de la maladie sont rares ou bien n'ont guère retenu l'attention . Mc MENEMEY W.H. et LAWRENCE B.J. 1957 (92) rapportent un cas de ténosynovite avec talalgie.

- MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES -

Elles sont rares au cours du syndrome de Behcet.

On a décrit :

- de banales broncho-pneumopathies (Mc MENEMEY W.H. et LAWRENCE B.J. 1957 (92), TEMIME P. 1963 (140), ALAJOUANINE Th. 1961 (4) (5) , MARCHI B. 1961 (87))
- des adénopathies médiastinales (ADAMANTIADES A. 1931 (1))
- une pleurésie amicrobienne (PINARD et DELAITRE cités par TOURAINE A. (144))
- un pneumothorax (BISSON M. 1971 (21))
- une pneumonie avec ulcères au niveau de la trachée et des bronches (SMITH R.B.W. 1937 (133))
- une infection pulmonaire avec présence d'agglutinines froides (STROM J. 1965 (137))
- des bronchectasies (ZEAVIN B. 1956 (154))
- une congestion pulmonaire avec pleurite, hémoptysie foudroyante, lésions d'angéite diffuse et intense et infarctus hémorragiques récents à l'autopsie (PAYAN H. 1967 (111))
- un infarctus pulmonaire (RUBINSTEIN L.J. et URICH H. 1963 (121), DECROIX G. 1968 (36))
- des opacités pulmonaires excavées avec défaut de fixation à la gammagraphie (GODEAU G. 1972 (49))
- des aspects anatomo-pathologiques d'inflammation lymphocytaire et de sclérose (SULHEIM O. 1959 (139)), de congestion et d'alvéolite (Mc MENEMEY W.H. et LAWRENCE B.J. 1957 (92))

A notre connaissance, il n'a jamais été fait mention de crise d'asthme.

L'asthme bronchique observé chez notre troisième malade est apparu en même temps que l'aphtose et a évolué parallèlement à elle comme s'il faisait partie intégrante de l'affection. On doit vraisemblablement le rattacher à la très importante allergie pneumococcique présente chez ce sujet.

- MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES -

Notre troisième malade présentait aussi une phlébite jambière et un bloc de branche droite incomplet.

L'atteinte veineuse sous forme de thrombophlébites volontiers récidivantes, surtout superficielles, mais aussi profondes (pouvant engager parfois le pronostic vital) se rencontre souvent au cours du syndrome de Behcet. Sa fréquence est estimée à 25 % pour FRANCE R. (46), à 20 % pour OSHIMA Y. (109), à 16 % pour NAZARRO P. (106), à 12 % pour DOWLING G.B. (34). En 1946, ADAMANTIADES B. (2) en faisait même le quatrième signe fondamental du syndrome.

L'atteinte artérielle par contre est exceptionnelle. Il s'agit :

+ d'anévrysmes

- périphériques : poplité (NETTER H. 1960 (107)), cubital (OSHIMA Y. 1963 (109))
- aortique (MISHIMA Y. et coll. 1961 1 cas et SHIKANO S. 1966 1 cas, cités par HILLS E.A.; HILLS E.A. 1967 (57) 1 cas)
- rénal (WERNER B. 1967 (151))
- compliqués de rupture (IMAI Y 1970 (58) 3 cas mortels; SHIKANO S. 1966 1 cas mortel cité par HILLS E.A. (57))

+ de thrombose des axes artériels : poplité (FRANCE R. 1951 (46), MAMO J.G. 1964 (86)), sous-clavier (WERNER B. 1967 (151))

Les manifestations cardiaques représentent également une éventualité exceptionnelle.

Ont été signalés :

+ l'atteinte des trois tuniques :
  - péricardite (SIEGEL N. et LARSON R. 1965 (132), MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89), GODEAU P. 1972 (49))
  - dégénérescence myocardique découverte d'autopsie (Mc MENEMEY W.H. et LAWRENCE B.J. 1957 (92))
  - myo-péricardite (LEWIS P.D. 1964 (84))
  - endocardite (ALEMA G. et BIGNAMI A. 1963 (6))

+ des troubles du rythme et de la conduction :
  - fibrillation auriculaire d'évolution paroxystique avec bloc (STUCCHI C. et VOLLENWEIDER A. 1958 (138))
  - bloc de branche droite incomplet (OSHIMA Y. 1963 (109))

+ un infarctus coronarien (ROSSOCHOWITZ W. et METZE G. 1970 (120))

Le bloc de branche droite observé chez notre malade n'est certainement pas en rapport avec une surcharge ventriculaire droite secondaire à la pneumopathie : l'asthme est récent et modéré et il n'existe vraisemblablement pas de modification des pressions pulmonaires.

Un tel trouble de la conduction doit alors faire évoquer une atteinte myocardique. Il est donc permis de penser que les micro-organismes du genre Bedsonia mis en évidence chez ce malade, dans la mesure où ils seraient responsables du syndrome de Behcet, pourraient avoir un tropisme cardiaque comme certaines rickettsies ou néo-rickettsies.

oOo

VI

- PATHOGENIE -

GILBERT W. (1921) avait trouvé une analogie avec la leptospirose du cheval.

Dans les cas de WHITWELL (1936), de CAVARA (1940), d'ADAMANTIADES (1946), la réaction de Wassermann était positive, mais aucun de ces malades ne tira profit d'une thérapeutique spécifique.

Plusieurs ophtalmologues, en particulier URBANECK (1934), avaient pensé à une origine tuberculeuse, mais aucune lésion tissulaire spécifique n'a été trouvé.

BEHCET H. (1938) avait tout d'abord émis l'hypothèse d'une étiologie parasitaire.

Actuellement, deux conceptions pathogéniques se sont dégagées : virale et immunitaire.

- LA THEORIE VIRALE -

CHAUFFARD A. (31) avait déjà rencontré en 1923 une maladie d'allure virale, évoquant un syndrome de Behcet sans lésions oculaires.

Pour BEHCET H. (1939) (15), la maladie devait être due à un virus spécial. Mais, bien qu'il déclara avoir observé dans les prélèvements d'aphtes et les larmes d'hypopion de deux malades, des " corps ronds extrêmement petits, colorés en rouge violet, en partie extra-cellulaires, ... environ de la grosseur des corpuscules de la variole, ... : les corps élémentaires virutiques ", il ne réussit pas à isoler le virus.

En 1945, ALM L. et OBERG L. (7) apportent la preuve de l'existence d'un agent transmissible. Ces auteurs reproduisent chez le lapin, sur quatre générations, une névrite optique, une rétinite, une kératite bulleuse, une uvéite à hypopion et une méningo-encéphalite, par injection intra-oculaire et intra-cérébrale de liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de syndrome de Behcet.

En 1952, SEZER N. (125), à propos de trois cas de syndrome de Behcet, déclare avoir isolé dans le liquide subrétinien et à partir d'un broyat d'œil énucléé, un virus filtrable possédant des caractères culturels et sérologiques spécifiques.

Des particules virales sont mises en évidence et étudiées en microscopie électronique. Leur diamètre est d'environ 100 millimicrons.

Le virus prolifère dans la membrane chorio-allantoïde, le liquide allantoïde, le sac vitellin de l'œuf fécondé et cause la mort de l'embryon.

Le virus provoque chez la souris des lésions cutanées, une thrombophlébite des membres et une encéphalite typique; chez le lapin : des lésions cutanées, une encéphalite et une maladie

des yeux expérimentale qui ressemble beaucoup aux lésions oculaires observées chez l'homme.

Le virus tue le cobaye par pneumonie lobaire hémorragique.

Le virus entraîne dans le sérum des sujets atteints et chez le lapin, des anticorps spécifiques vis-à-vis des cultures de virus , avec lesquels on obtient des réactions de fixation du complément et de neutralisation.

Les expérimentations faites à partir du liquide de la chambre antérieure et du contenu des aphtes, sont négatives.

Pour TOURAINE A. (1955) (144), il s'agirait d'un virus proche de celui de l'herpès.

Poursuivant ses travaux, SEZER N. en 1956 (127), à propos de vingt cas, réussit à isoler le virus dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Il existerait une virémie dont l'importance serait inversement proportionnelle au taux des anticorps. Entre les poussées, le taux des anticorps est élevé et la virémie absente ou faible. Lorsque le titre des anticorps diminue, la virémie réapparaît ou augmente, entraînant une nouvelle poussée.

Au cours de la virémie, le virus est éliminé dans les urines.

Les nouveaux essais d'isolement du virus dans le liquide de la chambre antérieure (hypopion) et au niveau des aphtes bucco-génitaux sont toujours négatifs.

L'observation de la maladie chez trois frères ayant vécu sous le même toit pendant une courte période indiquerait que l'affection est communicable.

En 1969, BENGISU N. et SEZER N. (17) déclarent au LXVI° Congrès d'Ophtalmologie qu'ils ont réussi après de longues recherches, à isoler ce même virus dans l'hypopion d'un malade. Les difficultés de son identification à ce niveau font penser qu'il y est d'une existence fugace et qu'il en disparaît rapidement.

Entretemps, EVANS A.D., PALLIS C.A. et SPILLANE J.D. (41) en 1957, ont isolé un virus chez un sujet décédé porteur d'un syndrome de Behcet, par inoculation de broyats d'œil et de cerveau dans la membrane chorio-allantoïdienne d'œufs embryonnés.

Les tentatives de culture du virus sur cellules rénales et amniotiques humaines et celles de transmission à l'animal, sont un échec. Parmi onze malades, six présentent des anticorps neutralisants vis-à-vis de ce virus, à un titre significatif. Les auteurs suggèrent de faire de cette recherche d'anticorps, une méthode de diagnostic.

En 1958, NAKAGAWA Y. et SHINGU M. (101) parviennent à cultiver un virus sur membrane chorio-allantoïdienne d'œufs embryonnés. Ce virus provoque une irido-cyclite avec hypopion chez le lapin et la mort chez le cobaye.

En 1964, MORTADA A. et IMAM Z.E. (98), à propos de quatre cas de syndrome de Behcet, isolent un virus dans l'hypopion, dans les frottis d'aphtes bucco-génitaux ainsi que dans le sang pendant une poussée fébrile de la maladie. Des inclusions corpusculaires intra-nucléaires sont observées, après coloration par la méthode de GIEMSA, dans les cellules épithéliales de l'hypopion et des frottis d'aphtes buccaux, génitaux et cutanés. Le virus est cultivé sur membrane chorio-allantoïdienne d'œufs embryonnés et provoque la mort de la souris. L'inoculation par voie sous-cutanée chez le lapin, permet d'obtenir des sérums immuns qui protègent la souris et les embryons de poulet contre l'action du virus. Les réactions de fixation du complément sont positives chez les quatre malades. Les recherches virales pratiquées à partir du liquide céphalo-rachidien, sont négatives.

Par la suite, en 1969, à propos de deux autres cas, MORTADA A. (99), découvre à nouveau des inclusions corpusculaires ayant la même apparence et les mêmes propriétés de colorabilité que celles mises en évidence précédemment, dans les noyaux des cellules épithéliales de l'hypopion et des frottis d'aphtes génitaux colorés par la méthode de GIEMSA.

En 1965, BLOCH-MICHEL H. et coll (22) puis PEIRONNET X. (112) dans sa thèse, rapportent le cas d'un malade présentant un syndrome de Behcet, dont le liquide synovial contient des inclusions de type viral, dispersées dans le cytoplasme des cellules. Ces inclusions sont retrouvées dans les membranes chorio-allantoïdiennes, après inoculation du liquide synovial à des œufs embryonnés. Tous les embryons de poulet inoculés sont porteurs d'une

hémorragie généralisée et présentent un aspect œdématié, un retard de développement et diverses autres anomalies.

En 1967, NOAGHEA G. et HONTARU M. (108) rapportent un cas de syndrome de Behcet dont l'étiologie est mise sur le compte d'une infection rickettsienne. La microagglutination de P. Giroud est positive à des taux élevés. Après cultures du sérum, de la moelle osseuse, de débris de conjonctive, sur tissus et œufs embryonnés, des corps élémentaires ayant tous les caractères morphologiques des rickettsies, sont découverts, isolés et identifiés. Un effet cytotoxique vis-à-vis des cellules HELA est obtenu avec le sérum. Enfin, le tableau clinique est amélioré par une cure de tétracyclines.

En 1968, MITROVIC D., KAHN M.F., RYCKEWAERT A. et de SEZE S. (97) effectuent un étude histochimique et ultrastructurale des inclusions de type "viral" observées chez un malade atteint de syndrome de Behcet. En microscopie optique, les inclusions sont intra-cytoplasmiques, siègent exclusivement dans les macrophages et peuvent être classées en quatre catégories morphologiques. Ces inclusions présentent des caractères morphologiques quasi identiques à ceux des inclusions synoviales retrouvées dans le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et dans certaines formes de la spondylarthrite ankylosante (AMOR B., COSTE F., DELBARRE F. (8)(9)(10)). La mise en évidence de glycogène et d'A.D.N. renforce l'hypothèse de la nature virale de ces inclusions et en particulier les rapproche des agents infectieux du groupe P.L.T. En microscopie électronique, en plus des aspects décrits pour les inclusions synoviales du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, d'autres aspects ont été observés dont certains résultent peut-être de la macrophagie, d'autres sont compatibles avec une origine infectieuse, surtout ceux qui rappellent des stades évolutifs des agents du genre Bedsonia (groupe P.L.T.).

Chez notre troisième malade, un agent de type viral a été mis en évidence.

Les corps élémentaires trouvés sur les frottis de sac vitellin, les effets cytopathogènes du germe au niveau des cellules du liquide synovial, sont très évocateurs des Bedsonia :

coloration rubis avec la technique de STAMP, groupement en amas extra- ou intra-cellulaires, aspect de morula de 1 à 2 microns de diamètre des inclusions intra-cytoplasmiques. Cependant, il faut souligner l'aspect inhabituel des inclusions renfermant une masse cristalloïde à extrémités effilées. Aucune description semblable pour des Bedsonia n'a été trouvée dans la littérature. Les inclusions cellulaires d'adénovirus 5 présentent également des formations cristalloïdes, mais celles-ci sont situées exclusivement au niveau des noyaux de la cellule; elles sont cependant diffusibles dans le cytoplasme après rupture de la membrane nucléaire. Il n'a jamais été observé de lésions des noyaux associées à cette structure vacuolaire cristalloïde dont l'origine est inconnue. Il existe par ailleurs, avec une grande fréquence des phénomènes de macrophagie cellulaire dont PEKIN T.J., MALININ T.I., ZVAIFLER N.J. ont souligné l'importance au cours du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. La phagocytose des cellules par les macrophages semble également une des caractéristiques du syndrome de Behcet, car en dehors de ces deux affections, elle n'est retrouvée qu'en de rares occasions et jamais en aussi grand nombre. (CABANEL G. et coll. 1969 (26))

Les essais d'identification par les réactions de fixation du complément et de neutralisation, ont été négatifs pour le groupe P.L.T., tant à partir du broyat de sacs vitellins infectés qu'à partir du sérum du malade. Toutes les autres sérologies virales ont également été négatives.

Ainsi, la découverte d'inclusions de type viral dans le liquide de ponction articulaire de notre malade, apporte un argument supplémentaire à l'hypothèse d'une étiologie virale du syndrome de Behcet.

Par ailleurs, il faut noter chez certains de nos patients, des faits d'interprétation délicate :

- la sérologie virale positive pour les adéno-virus (obs. n° 1,4)
- la présence d'anticorps anti-rickettsies (obs. n° 2,4).

Chez notre deuxième malade surtout, la micro-agglutination de Giroud était positive à des taux régulièrement croissants jusqu'à 1/2560. Toutefois, aucune amélioration clinique n'a semble-t-il découlé du traitement par les tétracyclines.

Critique de la théorie virale :

1 - A nos résultats positifs et à ceux des auteurs précédents, s'oppose la liste très longue des résultats négatifs, notamment de KATZENELLENBOGEN I. 1946 (69), CURTH H.O. 1946 (35), BERLIN C. 1944 (18) 1960 (19), FRANCE R. 1951 (46), LATTE B. 1953 (73), DUPPERAT B. 1955 (38), ZEAVIN B. 1956 (154), JADASSOHN W. 1957 (60), YOSHIDA S. 1958 (153), BRESLIN H.J. 1962 (26), Von SOLTZ-SZOTS J. 1962 (134), MAMO J.G. 1964 (86), NASEMANN Th. 1966 (102), NAZARRO P. 1966 (106), PAYAN H. 1967 (111), BISSON M. 1968 (20) 1971 (21), GODEAU P. 1972 (49), auxquels viennent s'ajouter nos recherches virales par cultures négatives cinq fois sur six.

2 - Pour BISSON M., AMOR B., KAHAN A. et DELBARRE F. (21), les inclusions observées en microscopie électronique dans le liquide articulaire, sont en fait de nature macrophagique et non virale.

3 - Par ailleurs, le caractère exceptionnel des cas familiaux : AKABORI S. 1958 (3) un cas familial, SEZER N. 1956 (127) trois frères pour 20 cas, MAMO J.G. 1964 (86) 2 frères pour 28 cas, NASR R. 1969 (103) 2 frères pour 20 cas, MASON R.M. et BARNES C.G. 1969 (89) 4 malades sur 33 ayant un membre de leur famille atteint, plaide contre la notion de contagiosité soutenue par SEZER N. (127). Le mode de transmission de la maladie est inconnu. Pour TOURAINE A. 1955 (144), les cas familiaux s'expliqueraient par l'existence d'un certain état de prédisposition familiale à contracter la maladie ou à la manifester; cet état pourrait être héréditaire, transmis en dominance régulière.

4 - Enfin, la conception virale de la maladie ne permet pas d'écarter la présence de phénomènes immunitaires. Le virus comme toute molécule étrangère à l'organisme est capable de provoquer une réponse immunitaire. Les anticorps spécifiques décelés par les réactions de fixation du complément et de neutralisation sont là pour le confirmer.

RAPPELS SUR LES PHENOMENES IMMUNITAIRES

Avant d'aborder la théorie immunitaire du syndrome de Behcet, quelques rappels à propos de l'immunité nous semblent utiles.

Les deux types d'immunité (FERRON A. (43), CORDELIER Ig. (34))

Les réactions spécifiques de l'organisme à un agent antigénique (infectieux ou autre) aboutissent à l'élaboration d'anticorps circulants (mécanismevasculo-humoral) et à l'activation des macrophages (mécanisme cellulaire).

1 - L'immunité vasculo-humorale

consiste en la synthèse d'anticorps par les plasmocytes. Ces anticorps apparaissent dans le sang : ce sont des immuno-globulines appartenant principalement à la classe des Ig M, puis des Ig G. La mise en évidence de ces anticorps fait appel à la liaison antigène - anticorps qui donne lieu à de nombreuses réactions sérologiques (fixation ou inhibition du complément, neutralisation, agglutination, précipitation, immunofluorescence). Cette immunité vasculo-humorale est responsable de l'hypersensibilité de type immédiat : réaction immédiate à l'introduction intra-cutanée de l'immunogène avec parfois choc anaphylactique.

2 - L'immunité cellulaire

consiste en une activation des macrophages qui ont englobé l'agent antigénique, mais sans pouvoir le détruire. Ces cellules phagocytaires activées ou immuns-macrophages, ayant alors une plus grande richesse en enzymes et une plus grande activité métabolique, provoque la destruction de l'agent antigénique. L'activation des macrophages est due à l'action des lymphocytes, d'origine thymique, qui sont sensibilisés au contact de l'agent antigénique. Ces lymphocytes libèrent des médiateurs chimiques qui d'une part provoquent localement les réactions d'hypersensibilité retardée (réponse à l'introduction de l'allergène d'apparition lente vers la douzième heure environ et de durée prolongée) et d'autre part agissent sur les macrophages. Cette immunité à base cellulaire ne peut être conférée passivement par des anticorps mais uniquement par l'injection de cellules lymphoïdes sensibilisées. Outre les tests cutanés, il existe un autre moyen d'apprécier la réponse du système d'immunité cellulaire : le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.).Il consiste à mettre en cultures in vitro, pendant 5 à 6 jours et en présence de l'antigène, des lymphocytes provenant de sujets sensibilisés. Un certain pourcentage de lymphocytes subit dans ces conditions, une transformation lymphoblastique : le test est considéré comme positif lorsque le pourcentage des cellules transformées dépasse 5 %.

Auto-immunisation - Maladies auto-immunes (CORDELIER Ig. (34))

En règle générale, une substance ne peut se montrer antigénique pour un organisme donné que dans la mesure où elle lui est étrangère, c'est-à-dire différente de ses propres structures.

Normalement en effet, tout organisme est en état de tolérance naturelle envers ses propres constituants (" horror autotoxicus "). Il arrive cependant que cette tolérance naturelle soit rompue et la conséquence en est l'auto-immunisation : formation d'auto-anticorps en réponse à l'auto-antigène.

L'auto-immunisation peut donc être définie comme la rupture de la tolérance naturelle d'un organisme envers ses propres constituants.

Il existe deux mécanismes possibles de l'auto-immunisation :

1 - Le mécanisme périphérique

suppose que le point de départ est l'auto-antigène lui-même, inducteur de la réponse immunitaire.

On peut en décrire trois aspects :

1) Auto-antigènes séquestrés

Il s'agit de structures particulières qui à l'état normal, ne sont jamais au contact des cellules immunitaires. Celles-ci, n'ayant pu identifier ces structures, en particulier pendant la vie embryonnaire, ne les reconnaissent pas comme autologues et, si elles viennent à les rencontrer, manifestent à leur égard la même réactivité que vis-à-vis d'une structure étrangère. Le cristallin, le tractus uvéal, la myéline, les cellules thyroïdiennes et leur sécrétion, sont dans ce cas. L'introduction parentérale d'extraits de ces tissus, la libération accidentelle de leurs composants dans la circulation, équivaut à la pénétration d'un antigène ordinaire.

2) Auto-antigène acquis

Ici, le constituant autologue subit une dénaturation sous l'influence d'agents variés (infectieux notamment). Il apparait une spécificité nouvelle, antigénique cette fois, et la réponse immunitaire qui vise l'antigène nouveau, n'épargne pas la structure normale dont il est issu.

3) Pseudo-auto-antigène

Il s'agit d'une structure en réalité étrangère contre laquelle se développe une réaction classique ; par exemple, virus fixé sur une cellule, qui déclenche une réaction anti-virus induisant indirectement des lésions tissulaires par communauté antigénique du virus avec certaines structures autologues de l'organisme (réaction croisée).

2 - Le mécanisme central

est tout différent. La structure des constituants autologues est sans importance. Ce sont les cellules immunitaires elles-mêmes qui sont fonctionnellement déviées. A l'occasion d'un

bouleversement du système régulateur par exemple, certains "clones interdits", ceux-là mêmes qui, selon la théorie de Burnet, auraient été capables de réagir avec les antigènes autologues, mais qui normalement sont inactivés par contact avec les structures propres de l'organisme au cours de la vie embryonnaire, se mettent à proliférer et à élaborer les auto-anticorps. L'influence de facteurs génétiques plaide dans ce sens : une aptitude héréditaire à élaborer des auto-anticorps est en faveur d'un dérèglement central du système immunitaire.

On connait bien aujourd'hui l'existence de maladies appelées "auto-immunes". Il s'agit cependant là d'un domaine où la prudence est de règle. En effet, l'état d'immunisation n'entraîne pas forcément de conséquences pathologiques et l'apparition d'auto-anticorps dans un organisme peut être tout aussi bien la conséquence que la cause des lésions observées.

Pour qu'un état pathologique puisse être imputé à un processus d'auto-immunisation, WITEBSKY E. (152) estime nécessaires quatre conditions :

1) Les anticorps spécifiques sériques ou cellulaires doivent être identifiés par des techniques éprouvées.

2) L'auto-antigène doit être identifié et capable d'induire des auto-anticorps humoraux ou cellulaires chez l'animal.

3) La stimulation antigénique de l'animal doit conduire à la maladie.

4) La maladie expérimentale doit pouvoir être transmise par le sérum contenant les auto-anticorps ou par les cellules sensibilisées.

- LA THEORIE IMMUNITAIRE -

Elle repose sur les arguments suivants :

I. - LA DYSPROTEINEMIE

Elle existe dans la plupart des cas.

ASHIMA K. (1962)(12) remarque l'élévation des gamma-globulines pendant les crises de la maladie.

OSHIMA Y. et coll. (1963)(109) relèvent une dysprotéinémie dans 77 % de leurs 85 cas.

Le taux des globulines alpha-1, alpha-2 et gamma est augmenté. Mais, celui des gamma-globulines est parfois abaissé. Il est moins élevé peu de temps après la survenue d'une poussée que pendant les rémissions , ce qui suggèrerait une consommation d'anticorps lors des poussées.

Les mucoprotéines, à l'inverse des précédentes, sont surtout augmentées au cours des poussées et restent élevées lors des rémissions.

Les glycoprotéines sont également augmentées.

Par contre, dans la plupart des 11 cas de HAIM S. (1966)(54), le profil électrophorétique est sensiblement normal ou montre des gamma-globulines peu élevées. Dans quatre cas, le taux des gamma-globulines est trouvé abaissé lors des poussées.

LEHNER T. (1969)(78) montre que les immuno-globulines Ig A et Ig G sont augmentées dans la plupart des cas d'aphtose.

BISSON M., AMOR B., KAHAN A., et DELBARRE F. (1971)(21), à propos de 14 cas de syndrome de Behcet, mettent en évidence une hyper-alpha-2-globulinémie 13 fois, une hypergammaglobulinémie 4 fois. L'immuno-électrophorèse, normale chez trois patients, montre une augmentation des immuno-globulines portant : sur les trois classes (1 cas), sur les Ig G et les Ig M (1 cas), sur les Ig A et les Ig G (1 cas). Le taux du complément synovial, dosé

dans 7 cas, est trouvé élevé 6 fois, supérieur au double du taux normal. Le taux du complément sérique, mesuré dans 2 cas, est normal.

KOGURE M. et coll. (1971)(71) constatent dans un groupe de 28 sujets atteints de syndrome de Behcet, une élévation des Ig G et des Ig M ; dans un deuxième groupe de 33 malades soumis à une corticothérapie, ils notent une augmentation des Ig A et une baisse des Ig G. A l'occasion des poussées l'élévation des Ig M précède celle des Ig G.

Dans 33 cas (72), la fraction C'3 du complément sérique est abaissée, élément en faveur de sa consommation par les réactions antigène-anticorps.

AOKI K. (1971)(11), étudiant les protéines sériques de 177 cas de syndrome de Behcet par la méthode d'immunodiffusion radiale, trouve les résultats suivants : l'haptoglobine est élevée lors des poussées ; l'Ig G est augmentée pendant l'attaque, abaissée lors des rémissions ; les fractions C'3 et C'4 du complément sérique sont augmentées.

FIDDES P.J. (1971)(44) découvre une cryoparaprotéine de type Ig G dans le sérum d'un sujet atteint de syndrome de Behcet.

Dans notre série, il existait (TABLEAU N° III) :

- une augmentation des protéines totales avec diminution du rapport sérine/globulines (6 fois sur 8),
- une élévation des globulines alpha-1 (4 fois sur 8), alpha-2 (6 fois sur 8), bêta (7 fois sur 8), gamma (dans tous les cas). Chez notre première malade, l'hypergammaglobulinémie persistait en dehors des poussées.
- une élévation de l'haptoglobine (3 fois sur 4)
- une augmentation des immuno-globulines portant sur les trois classes (2 cas), sur l'Ig A (1 cas), sur l'Ig G (1 cas), sur l'Ig A et l'Ig G (1 cas). Dans un cas, les immuno-globulines sont normales en quantité.
- une fraction bêta-1 A bêta-1 C plus ou moins élevée 5 fois sur 5.

Chez l'un de nos malades (obs. n° 3), la fraction C'3 du complément synovial atteignait 0,7 g/l.

En résumé, malgré que les résultats obtenus par les différents auteurs ne soient pas toujours concordants, on peut néanmoins retenir :

- l'hyperglobulinémie alpha-2 et gamma au cours des poussées (bien que cette dernière soit parfois abaissée),
- l'augmentation des Ig G, parfois des Ig A, plus rarement des Ig M,
- l'élévation du complément synovial ; le complément sérique (fraction C'3) serait par contre abaissé (KOGURE M. (72)).

II. - LES LESIONS HISTOLOGIQUES

Selon SHIKANO S. 1960 (128) 1971 (129), les images de nécrose fibrinoïde du collagène et d'angéite nécrosante, constatées en divers territoires, sont très proches des aspects observés au cours des connectivites. D'autres auteurs rapprochent le syndrome de Behcet des maladies du collagène : PHILLIPS D.L. et SCOTT J.S. 1955 (117), HILLS E.A. 1967 (57), PAYAN H. et coll. 1967 (111), ROSSOCHOWITZ W. et METZE G. 1970 (120) ....

Les critères histologiques de l'hypersensibilité de type retardé exprimés par COE J.F., FELDMAN J.D. et LEE S. (1966) (32), sont retrouvés selon LEHNER T. (1969)(80) dans le syndrome de Behcet. Une infiltration lymphomonocytaire précoce et intense est une découverte histologique constante (LEHNER T. 1966 (82), SHIKANO S. 1971 (129)). L'étude en microscopie électronique (LEHNER T. 1966 (82)) montre des corps intra-cytoplasmiques dont l'aspect de phagosome ressemble à un processus précoce d'invasion-destruction des cellules épithéliales contenant l'antigène par les cellules mononuclées, rencontré dans la réaction d'hypersensibilité de type retardé.

SAITO T. et coll. 1971 (122), étudiant en microscopie électronique la muqueuse buccale de sujets atteints de syndrome de Behcet, constatent des signes histopathologiques en faveur d'une affection auto-immunitaire avec immunité cellulaire. Ils distinguent trois types de macrophages coexistant avec les

cellules épithéliales lésées :

- les macrophages de type I, riches en corpuscules cytoplasmiques, phagocytent les cellules épithéliales dégénérées;

- les macrophages de type II, pauvres en réticulum endoplasmique, entrent en contact avec les petits lymphocytes auxquels ils apportent une information immunitaire, induisant leur transformation lymphoblastique. Ces lymphoblastes produisent les immuno-globulines. D'autres types de lymphocytes, contenant de nombreux ribosomes et polysomes, sont situés à proximité des cellules épithéliales et élaborent probablement un facteur cytotoxique;

- les macrophages de type III, possédant des granulations de Birbeck, peuvent être considérés comme des cellules de Langerhans. Ils contrôlent indirectement le développement de l'ulcération en commandant l'action des macrophages du Ier type.

III. - LES ANTICORPS AUTO-IMMUNS

UJIHARA H. et KOGURE M. 1960 (146 a) mettent en évidence dans 8 cas de syndrome de Behcet et 7 cas d'uvéite d'étiologie non précisée, par les méthodes d'hémagglutination et de précipitation, des auto-anticorps anti-uvée et anti-rétine. Dans les cas de syndrome de Behcet, les quantités d'auto-anticorps sont plus importantes pour l'uvée que pour la rétine; dans les autres cas d'uvéite, c'est l'inverse qui est constaté.

En 1962, UJIHARA H. et coll. (146 b), poursuivant leurs travaux au sujet de l'auto-antigénicité dans l'uvéite effectuent des expérimentations sur l'animal.

Un premier groupe de lapins reçoit des injections intra-musculaires répétées d'uvée de provenance animale (bétail), associée à l'adjuvant de Freund.

Un deuxième groupe de lapins est soumis à des injections intra-veineuses répétées de sérum de lapin anti-uvée.

Un troisième groupe reçoit des injections intra-musculaires répétées de constituants oculaires pathologiques (cristallin excepté), associés à l'adjuvant de Freund.

Dans ces conditions, la plupart des lapins des trois

groupes développent des lésions d'uvéite. Dans le premier groupe, le mécanisme d'auto-immunisation serait celui du type "auto-antigène séquestré"; pour le troisième groupe, s'y ajouterait un mécanisme de type "auto-antigène acquis" (voir chapitre rappels sur l'immunité page 73).

En outre, fait très intéressant, certains lapins des 2ème et 3ème groupes présentent d'importantes lésions cutanées. Ce phénomène impliquerait l'existence d'une communauté antigénique entre les constituants tissulaires cutanés et oculaires.

En 1962, ASHIMA K. et coll. (12) trouvent des auto-anticorps anti-muqueuse humaine dans 17 cas de syndrome de Behcet. Ces auteurs proposent une étiologie d'hyperimmunité ou d'auto-immunité.

Dans 42 % des 85 cas d'OSHIMA Y. (1963)(109), 67 % des 132 cas de SHIMIZU T. (1965)(130), la technique d'hémagglutination des globules rouges tannés (Boyden) révèle la présence d'anticorps anti-muqueuse buccale. Ces auto-anticorps, fréquemment absents lors des rémissions, augmentent rapidement peu avant les poussées puis disparaissent tout aussi vite. Cependant, si les lésions se poursuivent sur une longue période, leur taux reste parfois élevé (109).

SHIMIZU T. 1965 (130), utilisant la méthode d'immuno-fluorescence, met en évidence, dans le sérum de malades atteints de syndrome de Behcet, des globulines se fixant dans le cytoplasme des polynucléaires du sang périphérique et dans celui des cellules en provenance d'aphtes buccaux. La fluorescence des polynucléaires est semblable à celle observée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la péri-artérite noueuse et de la dermatomyosite.

Etudiant le sérum de 60 cas d'aphtose par la technique d'hémagglutination des globules rouges tannés (Boyden), LEHNER T. 1964 (75) trouve des anticorps anti-muqueuse buccale dans 45 cas.

Trois ans plus tard, le même auteur (76), à propos de 20 cas de syndrome de Behcet, montre, par des réactions de fixation du complément, d'hémagglutination et de précipitation (Ouchterlony), la grande fréquence des anticorps anti- muqueuse buccale chez de tels sujets. Au point de vue immunologique, il

n'y aurait pas une grande différence entre l'aphtose buccale simple et le syndrome de Behcet; chez ce dernier cependant, la fréquence des auto-anticorps anti-muqueuse buccale serait plus élevée.

La même année (1967), LEHNER T. (77) montre que des extraits de muqueuse buccale et de peau en provenance de sujets atteints de syndrome de Behcet, provoquent la transformation lymphoblastique des lymphocytes en culture.

Le test de transformation lymphoblastique (79), contrairement au test d'hémagglutination, présente un rapport net avec l'évolution clinique des ulcérations. L'étude du comportement des lymphocytes permet de distinguer quatre phases successives :

1) phase de repos pendant laquelle les anticorps lymphocytaires sont absents et qui correspond aux périodes de rémission clinique,

2) phase de début qui précède de dix à quinze jours la survenue des ulcérations : les anticorps apparaissent à un taux modéré; ils vont augmenter rapidement un à trois jours avant l'apparition clinique des ulcérations;

3) phase de destruction au cours de laquelle les anticorps cellulaires atteignent un pic de concentration très élevé et qui coincide avec le développement des lésions, visibles cliniquement;

4) phase de réparation au cours de laquelle les anticorps cellulaires diminuent très rapidement et disparaissent.

Par contre, les anticorps humoraux ne subissent pas de modifications cycliques : leur taux resterait constamment élevé.

L'immunité cellulaire joue donc pour LEHNER T., un rôle important dans la pathogénie de l'aphtose.

Cette conception est corroborée par les travaux de DOLBY A.E. (1969)(cité par LEHNER T.). Celui-ci démontre que les lymphocytes en provenance de sujets porteurs d'aphtose, possèdent un effet cytotoxique vis-à-vis de cellules épithéliales buccales en culture.

A côté des anticorps anti-uvée et anti-muqueuse buccale, la présence d'anticorps anti-peau a été signalée (DUPPERAT B. 1968 (39)). Rappelons que chez notre première malade, il existait des anticorps anti-muscle lisse à un titre significatif.

Quels seraient les mécanismes de formation des auto-anticorps anti-muqueuse buccale ?

LEHNER T. 1972 (81) pense à un mécanisme d' "auto-antigène acquis" (muqueuse buccale lésée) ou plutôt de "pseudo-auto-antigène" (communauté antigénique entre certains micro-organismes et certains constituants tissulaires sains). Il existerait en effet, une communauté antigénique entre la muqueuse buccale et le streptocoque bêta hémolytique ainsi qu'avec le lacto-bacille acidophile. D'autres micro-organismes buccaux ont été testés dans ce sens ; les résultats se sont avérés négatifs.

Quant à la multiplicité des atteintes tissulaires du syndrome de Behcet, LEHNER T. 1969 (79) l'explique par une réactivité antigénique croisée entre les divers tissus intéressés par les lésions. Une telle communauté existerait, selon lui, entre la muqueuse buccale humaine, le pharynx, l'œsophage, la conjonctive, le vagin, ainsi qu'entre le colon et la peau.

IV. - LES PHENOMENES ALLERGIQUES

A) L'hypersensibilité non spécifique

Elle a été constatée dès 1937 par BLOBNER F. Par la suite de nombreux auteurs l'ont observée et étudiée : JENSEN T. 1941 (64), KATZENELLENBOGEN Y. 1946 (69) 1965 (70), JADASSOHN W. 1957 (59)(60), BERLIN C. 1960 (19), NAZARRO P. 1964 (104)(105) 1966 (106) surtout.

Ce dernier trouve une réactivité non spécifique de la peau chez 14 de ses 16 cas de syndrome de Behcet. Il existe en outre un état réactif analogue des muqueuses buccales et génitales.

Les modalités de l'agression importent peu, mais elles nécessitent l'atteinte du derme et de l'hypoderme. Les résultats, lorsqu'ils sont positifs, consistent en l'apparition en douze à vingt-quatre heures d'un élément érythémateux nodulo-papulaire qui peut régresser ou évoluer vers une petite pustule de la grosseur

d'une tête d'épingle à contenu clair, en principe stérile. L'évolution de l'ensemble s'étale sur cinq à huit jours. Parfois, la réaction se poursuit et aboutit à la formation d'un véritable aphte provoqué dont les altérations histo-pathologiques sont en tous points semblables à celles des aphtes spontanés.

L'hypersensibilité cutanée semble d'autant plus intense que la poussée de la maladie est plus marquée. Elle s'atténue voire disparait pendant les rémissions.

Cette réactivité cutanée, obtenue par la simple piqûre d'aiguille stérile, peut être rendue plus sensible par l'injection de sérum salé. Elle est inhibée par des injections locales répétées de corticoïdes.

Dans notre série, nous avons observé ce phénomène d'hypersensibilité aspécifique chez trois malades (obs. n° 2,3,5). Notre deuxième malade surtout présentait des réactions à la piqûre d'intensité exceptionnelle. Il existait en effet d'importants placards érythémateux et indurés au niveau des deux fesses, pris au début pour des abcès en voie de formation et par ailleurs des papulo-pustules et phlyctènes ecchymotiques.

Ces manifestations cutanées évoluaient parallèlement aux autres signes de l'aphtose, présentant un maximum d'intensité au moment des poussées.

B) L'hypersensibilité "spécifique"

I) Réaction à un antigène spécifique de la maladie

a) L'antigène "Bouzazou"

En 1953, BONNET P., THIERS H., COLOMB D. (25) préparent chez un malade atteint de syndrome de Behcet, un antigène ganglionnaire chauffé et formolé qu'ils appellent : antigène "Bouzazou" du nom du malade. Injecté par voie intra-dermique, cet antigène entraîne une réaction locale sans réaction focale ; nodule intra-dermique donnant en quarante-huit heures une nécrose locale. La réaction est négative chez les témoins.

En 1957, THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J. (142) rapportent le cas de trois nouveaux sujets atteints de syndrome de Behcet chez lesquels l'intra-dermo-réaction avec l'antigène "Bouzazou" est positive. La réaction est négative chez les témoins. Une vaccination avec l'antigène est tentée : elle aboutit à un succès spectaculaire (1 cas), un échec (1 cas), une simple transformation de l'aspect clinique des aphtes (1 cas).

En 1965, BONAMOUR M.G. et BONNET M. (Mme) (24) signalent le cas d'un enfant atteint d'un syndrome de Behcet chez lequel l'injection de l'antigène "Bouzazou" a été pratiquée. Vingt-quatre heures après, on note une réaction locale violente, phlycténulaire, et une réaction focale toute aussi démonstrative : apparition d'un hypopion et augmentation considérable des troubles du vitré interdisant l'examen du fond d'œil. Cette réaction très violente mettra plusieurs semaines pour s'atténuer. Le témoin ne fait aucune réaction.

b) Behcétine

En 1957, JADASSOHN W. et FRANCESCHETTI A. (60) préparent à partir d'une lésion scrotale non ulcérée, fraîchement épithélialisée, d'un malade atteint de syndrome de Behcet, un antigène auquel ils donnent le nom de Behcétine. Après injection de ce produit par voie intra-dermique chez le malade, une réaction cutanée de type tuberculinique est obtenue en quarante-huit heures. La réaction est négative chez les témoins.

Par la suite, cette réaction à la Behcétine est retrouvée positive par les mêmes auteurs (62), et par KATZENELLENBOGEN I. et FEUERMANN E.J. 1965 (70) qui obtiennent une réaction constamment positive lors des poussées.

c) Antigène salivaire

BISSON M., AMOR B., KAHAN A. et DELBARRE F. 1971 (21) émettent l'hypothèse de l'existence possible d'un antigène autologue ou étranger dans la salive des sujets atteints d'aphtose, qui pourrait induire les phénomènes d'hypersensibilité.

La salive autologue, injectée par voie intra-dermique à des sujets témoins, n'entraîne aucune réaction locale.

Injectée non diluée à un malade, elle entraîne une violente réaction focale et générale.

Injectée diluée au 1/1000 à plusieurs malades, elle provoque une réaction cutanée locale érythémateuse et indurée, de plusieurs centimètres de diamètre, vingt-quatre heures après l'injection, s'accompagnant parfois d'une poussée fébrile et d'une réaction syndromique.

Cette réaction cutanée est également présente avec la salive homologue provenant de sujets sains, mais son intensité est bien moindre.

Le test de transformation lymphoblastique en présence de salive autologue est positif dans 12 cas sur 15. Afin de savoir si ce phénomène est lié à un antigène salivaire propre à chaque malade ou commun à toutes les aphtoses, le test est pratiqué en présence de salive d'aphtose homologue. Dans ces conditions, le test est positif dans 2 cas sur 5. Ces résultats sont d'interprétation délicate étant donné le faible nombre de cas.

Des tentatives de désensibilisation sont pratiquées. Une désensibilisation par la salive autologue est entreprise chez cinq malades. Trois d'entre eux sont très améliorés. Dans un cas, ce traitement aboutit à un échec, et dans un autre cas, il doit être interrompu devant une recrudescence des signes cliniques. Il semble que les malades qui ont le mieux réagit au traitement, soient ceux chez lesquels le test de transformation lymphoblastique était le plus positif.

Rappelons que chez notre deuxième malade, les injections intra-dermiques de salive formolée ont entraîné une réaction locale violente (ecchymoses dont l'une évolue vers une ulcération d'un demi centimètre de profondeur, fluctuation avec tendance à l'abcédation) avec réaction focale syndromique.

d) Antigène synovial

Les réactions syndromiques également parfois obtenues lors d'injections intra-dermiques de liquide synovial (obs. n° 5) permettent de supposer l'existence dans le milieu

synovial, d'un élément antigénique.

e) Autre antigène

En 1971, COOPER D., PENNY R., FIDDES P. (33) mettent en évidence chez un patient atteint de syndrome de Behcet, une cryoglobuline faite d'immunoglobulines Ig A et Ig G. L'injection intra-dermique du plasma dans sa totalité ou de la cryoglobuline isolée, provoque une réaction d'Arthus typique chez trois des quatre malades testés. Les contrôles d'hypersensibilité non spécifique (piqûre) sont négatifs.

2) Allergie microbienne et mycosique

Lorsqu'on la recherche, elle se révèle d'une grande fréquence au cours du syndrome de Behcet.

Les premiers auteurs avaient déjà remarqué chez des sujets atteints d'aphtose, l'existence d'une allergie : vis-à-vis du bacille de Koch (PLANNER H. et REMENOVSKY F., WEEKERS L. et REGINSTER H., URBANECK J.), du staphylocoque (WEVE H.), d'un pyocoque d'origine focale (BEHCET H., HAENSCH R.).

UJIHARA H. 1959 (145), à propos de 12 cas de syndrome de Behcet, trouve des tests d'agglutination positifs à l'égard des bacilles coli et subtilis ainsi que du staphylocoque.

TEMIME P. 1960 (140 b) rapporte le cas d'un sujet porteur d'un syndrome de Behcet, chez lequel l'exploration allergologique met en évidence une importante sensibilisation à la candidine avec réaction focale. Les tests microbiens et à la tuberculine sont négatifs. Le traitement par la Mycostatine semble améliorer les signes de la maladie. Par la suite (140 c), la première injection de candidine en vue d'une désensibilisation spécifique, entraîne une violente réaction syndromique : oculaire, articulaire et cutanée. Après diminution des doses d'allergènes, la désensibilisation, reprise et poursuivie, parait exercer une influence favorable sur la symptomatologie.

GRAYKOWSKI E.A. et coll. 1966 (50) mettent en évidence une hypersensibilité cutanée de type retardé vis-à-vis du streptocoque bêta hémolytique chez 90 % de leurs malades atteints d'aphtose buccale récidivante.

En 1968, CAMPINCHI R., ROUSSELIE F., BERNARD J., KASTLER M. (29) rapportent les cas de quatre malades atteints de syndrome de Behcet, présentant une sensibilisation cutanée :

- très forte aux trois streptocoques avec réaction focale discrète, moins marquée pour le pneumocoque (1er cas),
- franchement positive au streptocoque sans réaction générale ni focale (2ème cas),
- au streptocoque et au pneumocoque surtout, ainsi qu'à plusieurs autres microbes avec violentes réactions focale et générale (3ème cas),
- au staphylocoque et au streptocoque avec réaction focale modérée (4ème cas).

La même année, PERLES L. et VALLERY-RADOT Cl. (115), après d'autres auteurs, notamment LOUYOT P. 1962 (85), RECORDIER A.M. 1962 (119), évoquent le rôle possible des manifestations allergiques d'origine microbienne en Rhumatologie. Leurs six malades, qui souffrent de poly-arthrites récidivantes, présentent une importante hypersensibilité cutanée microbienne : le plus souvent au streptocoque A (5 cas), au proteus (1 cas). Les réactions locales cutanées s'accompagnent fréquemment de réactions générale et syndromique volontiers intenses. Les six malades sont trouvés porteurs d'un foyer infectieux, le plus souvent O.R.L. ou dentaire. Chez la plupart de ces six cas, la désensibilisation spécifique (pratiquée parfois avec un auto-vaccin) donne des résultats satisfaisants.

Dans notre série , nos huit malades présentent à des degrés d'intensité divers, une sensibilisation cutanée microbienne et/ou mycosique (TABLEAU N° IV).

Les agents les plus fréquemment en cause sont : le streptocoque A (5 fois), le candida albicans (4 fois), le staphylocoque (4 fois).

Dans trois cas (obs. n° 4,5,7), il existait une polysensibilisation.

Une fois, les tests cutanés déclenchent une intense réaction syndromique (obs. n° 3).

Les tentatives de désensibilisation spécifique, pratiquées dans quatre cas donnent des résultats variables : plutôt favorables (obs. n° 3,7), médiocres ou nuls (obs. n° 2,5). Dans un cas (obs. n° 5), la désensibilisation spécifique est responsable d'une réaction focale syndromique, nécessitant la diminution des doses d'allergènes.

Des foyers infectieux sont mis en évidence : dentaires (obs. n° 5,7) traités chirurgicalement, rhino-pharyngé et bronchique (obs. n° 3), intestinaux (obs. n° 1,8), cutanés (obs. n° 8).

Notre 8ème malade présentait une importante sensibilisation à la candidine ainsi que des foyers de candidose intestinale et cutanée dont le traitement spécifique par la Mycostatine a, semble-t-il, exercé une influence favorable sur le cours de la maladie. L'arrêt de ce traitement est d'ailleurs suivi d'une rechute.

Il est à noter que l'état d'hypersensibilité non spécifique qui existe souvent chez de tels malades, peut rendre difficile l'interprétation d'une allergie spécifique. Des contrôles à la recherche de cette hypersensibilité non spécifique, devraient donc être systématiquement pratiqués. La survenue d'une réaction focale syndromique après l'injection d'un allergène, offre aussi un grand intérêt.

Critique de la théorie immunitaire

1 - Les modifications protéiques ne présentent pas de spécificité absolue. On peut les retrouver dans la plupart des maladies infectieuses ou inflammatoires.

2 - Le taux élevé du complément hémolytique synovial dans la série de BISON M., AMOR B., KAHAN A. et DELBARRE F. (21) et de sa fraction C'3 chez notre troisième malade, n'est pas en faveur de cette théorie. Les maladies rhumatismales à composante immunitaire comme la maladie rhumatoïde et le lupus érythémateux, s'accompagnent habituellement d'une baisse du complément articulaire (PELTIER A., COSTE F. et DELBARRE F. 1966 (113)), suggérant sa consommation immunologique.

3 - L'existence de phénomènes immunitaires ne permet pas d'écarter l'hypothèse virale. En effet, la réaction immunitaire pourrait découler, dans une certaine mesure, de l'infection virale.

oOo

Pathogénie de la maladie de Crohn

Les facteurs pathogéniques actuellement incriminés dans la maladie de Crohn, sont très proches de ceux envisagés pour le syndrome de Behcet.

L'association de ces deux affections chez l'une de nos malades (obs. n° 1), constitue un argument supplémentaire en faveur de ces théories.

Comme pour le syndrome de Behcet, la cause exacte de la maladie de Crohn n'est toujours pas élucidée (BARTNIK W. 1972 (13)).

Au début, on croyait à une forme de la tuberculose ou de la sarcoïdose, en raison de la réaction histologique granulomateuse. Mais, il n'a jamais été décelé de bacille de Koch, ni au niveau des lésions intestinales, ni dans les ganglions intéressés. La réaction à la tuberculine est dans la moitié des cas de maladie de Crohn, négative.

Les recherches pour mettre en évidence d'autres micro-organismes (bactéries, protozoaires, champignons) capables de provoquer une réaction granulomateuse, ont été négatives. De même, il n'a pas été trouvé de lien entre les substances chimiques responsables de réactions granulomateuses et les lésions histologiques de la maladie de Crohn.

Une hypothèse immunologique est soulevée par certains auteurs, faisant appel à un déficit de l'immunité. En effet, la transformation lymphoblastique des lymphocytes in vitro sous l'action des phytohémagglutinines est trouvée diminuée par WALKER J.G. et GRAVES M.F.(1969)(148), puis par BROWN S.M. et coll.(1970) (27), ce qui signifierait un déficit dans le système d'immunité cellulaire. L'anaphylaxie pour le dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.) n'est pas obtenue chez la moitié des sujets atteints de maladie de Crohn, alors qu'on l'obtient dans près de 100 % des cas chez les sujets sains (JONES J.V. 1969 (66)). Mais les réactions cutanées à de nombreux autres antigènes sont normales (LAW D.H. 1969 (74) et la fréquence de la réaction de Mantoux négative est identique à celle d'un groupe témoin (FLETCHER J. et HINTON J.M. 1967 (45).

Un rôle cytotoxique à l'égard des cellules épithéliales de la muqueuse colique, existant aussi dans la colite ulcéreuse, est attribué aux lymphocytes responsables de l'immunité cellulaire (SHORTER G.R. 1969 (131)), puis nié à propos de la maladie de Crohn (BENDIXEN G. 1969 (16)).

Les recherches d'anticorps anti-muqueuse colique dans le sérum, donnent pratiquement toujours des résultats négatifs (LAW D.H. 1969 (74)).

Cependant, THAYER W.R. Jr (1969(141) met en évidence des hémagglutinines sériques pour une variété d'Escherichia Coli possédant des antigènes communs avec la paroi colique. Par ailleurs, d'importantes quantités d'immuno-globulines péri-vasculaires ont été décelées dans la paroi de colons extraits chirurgicalement provenant de sujets atteints de maladie de Crohn active (SCHOFIELD P.F. 1969 (123)). Il est possible que ces anticorps jouent un rôle dans la formation des lésions tissulaires.

La réaction de Kveim étant positive dans la moitié des cas environ de maladie de Crohn (MITCHELL D.N. et coll. 1970 (95)), la conception actuelle est d'envisager un antigène commun à la sarcoïdose et à la maladie de Crohn. A la suite des travaux de MITCHELL D.N. et REES R.J.W.(1970)(96) qui ont réussi à transporter les réactions granulomateuses de l'homme à la souris, avec dans certains cas, confirmation de leur spécificité par des réactions de Kveim positives, ce facteur antigénique semblerait d'origine infectieuse.

Il n'est pas impossible qu'il s'agisse d'un virus. Des stigmates d'infection virale ont en effet récemment été signalés : GRISKY H.(1970)(53), KANE S.P.(1971)(67), GROTSKY H.W.(1971)(52), JARNEROT G.(1972)(63).

- CONCEPTION PATHOGENIQUE MIXTE DU SYNDROME DE BEHCET -

A la suite de nombreux travaux, le rôle d'une infection virale dans le déterminisme du syndrome de Behcet, semble un fait acquis. Des inclusions d'allure virale ont été découvertes dans tous les organes atteints par l'affection : œil, peau et muqueuses, système nerveux, liquide synovial, membrane synoviale, et même dans le sang au moment de phases aiguës fébriles. L'agent viral a été isolé par cultures sur cellules; il possède un pouvoir cytopathogène. La transmission à l'animal a été réalisée à partir de filtrats de lésions humaines et de produits de culture; certaines manifestations pathologiques ainsi obtenues ressemblent beaucoup à celles observées chez l'homme. Enfin, des réactions sérologiques spécifiques ont été mises en évidence chez l'animal et chez les malades.

Par ailleurs, la grande fréquence d'un état allergique, chez de tels malades, est manifeste. La présence de phénomènes auto-immunitaires parait également une réalité.

La coexistence chez notre troisième malade, d'une infection synoviale d'allure bedsonienne et d'une importante allergie microbienne, illustre bien l'association de ces deux facteurs pathogéniques : virose et allergie, dans le déterminisme du syndrome de Behcet.

Cependant, deux problèmes restent posés :

- d'une part, on ignore quelle est la responsabilité du virus dans l'affection et dans quelle mesure il la partage avec les perturbations immunologiques,

- d'autre part, la nature du virus reste inconnue et il n'est pas certain qu'il s'agisse d'un agent infectieux spécifique du syndrome de Behcet.

1) Rôles respectifs du virus et des phénomènes immunitaires dans la génèse de l'affection

Dans l'hypothèse d'une étiologie commune, virale et auto-immunitaire, il faudrait admettre que les troubles immunologiques sont secondaires aux lésions tissulaires engendrées par le micro-organisme (mécanisme du type "auto-antigène acquis"), ou bien dus à une antigénicité croisée par parenté biochimique entre le virus et certains composants tissulaires sains (mécanisme de type "pseudo-auto-antigène").

Dans le premier cas, le virus et les réponses immunitaires se partageraient la responsabilité des lésions tissulaires. Dans le second cas, le virus pourrait à l'extrême n'avoir aucune action directe sur les lésions tissulaires qui relèveraient alors de la seule réaction immunitaire.

Par l'un de ces deux mécanismes, l'infection virale serait donc capable d'induire une réaction auto-immunitaire. Ces deux phénomènes, loin de s'exclure, pourraient ainsi coexister et même se compléter.

Quels seraient alors leurs rapports et leurs modes d'action respectifs ? Comment expliquer le caractère évolutif à rechutes de la maladie ?

Selon LEHNER T. (79), les anticorps auto-immuns responsables des destructions tissulaires, absents entre les poussées, apparaissent en quantité faible une quinzaine de jours avant les premières manifestations cliniques.

Au départ d'une nouvelle poussée, la réactivation du système immunitaire pourrait s'effectuer sous l'influence :

- soit d'un nouvel apport viral de provenance extérieure (contaminations périodiques). Cette hypothèse est peu vraisemblable, la régularité relative des intervalles séparant les poussées chez un même malade n'est pas en sa faveur.
- soit d'un virus préexistant dans l'organisme à l'état latent et qui acquiert des propriétés pathogènes et/ou se multiplie

subitement sous l'action de certains facteurs intercurrents comme une baisse de la résistance de l'organisme à la suite d'une maladie, de soucis, de contrariétés .... Ce micro-organisme introduit lors d'un contage antérieur, pourrait ainsi persister dans l'organisme à l'état latent, non décelable, pendant des années. S'intégrant au matériel génétique de l'individu, il pourrait même être transmis d'une génération à l'autre. Ces faits permettraient d'expliquer la prédisposition de tels sujets à contracter ou à manifester la maladie.

Si on admet la responsabilité du virus dans la stimulation immunitaire, son apparition dans l'organisme le mettant en contact avec le système immunitaire, doit forcément précéder celle des anticorps auto-immuns, c'est-à-dire se situer au moins quinze jours avant la survenue des premières manifestations cliniques. Les lésions tissulaires produites par le virus, si elles existent, seraient alors minimes, invisibles cliniquement, mais intéressant les structures biochimiques cellulaires, suffisantes pour provoquer une réponse immunitaire. Par la suite, entrant en conflit avec la réaction immunitaire qu'il a lui-même induite, le virus disparaîtrait plus ou moins rapidement de l'organisme ou retournerait à l'état latent, à l'écart du système immunitaire. Ainsi, le virus serait présent et décelable peu avant les poussées de la maladie, à un stade infra-clinique, ou à la rigueur à leur tout début, périodes où les recherches virales sont rarement pratiquées (et pour cause, rien ne permet de prévoir la survenue imminente d'une nouvelle poussée). Les chances de mettre en évidence le virus seraient donc bien minces et on comprendrait alors la fréquence des recherches virales négatives.

Par la suite, les anticorps auto-immuns augmentent rapidement provoquant des destructions tissulaires de plus en plus importantes, et les lésions apparaissent cliniquement. Puis, en l'absence de virus, le système immunitaire n'étant plus stimulé, le taux des anticorps diminue et à la phase de destruction, succède une phase de réparation tissulaire.

En résumé, le mécanisme physio-pathologique à l'origine des poussées du syndrome de Behcet pourrait être

le suivant, en distinguant deux phases qui se succèdent en se chevauchant dans le temps :

- la première serait celle de l'apparition du virus dans l'organisme, avec pour conséquences des lésions tissulaires éventuelles minimes, et surtout la stimulation du système d'immunité cellulaire par auto-antigénicité croisée virale ou lésionnelle.

- la deuxième, celle de la formation et de l'apparition des anticorps auto-immuns avec production de la majorité des lésions tissulaires.

2) Nature du virus

Elle demeure hypothétique.

Les inclusions mises en évidence dans le liquide synovial de notre troisième malade, avaient les caractères morphologiques et les affinités tinctoriales des Bedsonia. MITROVIC D., KAHN M.F., RYCKEWAERT A. et de SEZE S.(1968)(97) avaient fait les mêmes constatations.

La situation exacte des Bedsonia, encore appelées Miyagawanella ou groupe Psittacose - Lymphogranulomatose vénérienne-Trachome (P.L.T.), dans la classification des micro-organismes, est encore imprécise. Il s'agit de gros virus intermédiaires entre les ultra-virus d'une part, les bactéries et les rickettsies d'autre part, ce qui leur a valu l'appellation de para-rickettsies. Ces éléments, comme les rickettsies, lèsent électivement les vaisseaux et de ce fait peuvent atteindre les organes les plus divers et donner des lésions oculaires, méningo-encéphaliques, pulmonaires, cardiaques .... Certains auteurs pensent que ce germe serait responsable d'affections présentant quelques ressemblances cliniques comme le syndrome oculo-uréthro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter et la spondylarthrite ankylosante (dans les deux cas : sujet jeune, atteint oculaire identique, atteintes articulaires périphériques) au cours desquelles des inclusions de ce type sont assez souvent mises en évidence, ainsi que d'autres affections plus éloignées comme la polyarthrite rhumatoïde et même le lupus érythémateux. Le syndrome de Behcet pourrait ainsi rentrer dans le cadre des Bedsonioses.

Mais, il est tout de même difficile d'admettre qu'un même germe puisse être à l'origine d'affections aussi différentes. Ces maladies sont en outre, dans la grande majorité des cas, rebelles aux antibiotiques du groupe des cyclines, alors que les Bedsonia s'y montrent en principe très sensibles.

Par ailleurs, dans notre série de malades, la sérologie virale fut constamment négative pour le groupe P.L.T., tant à partir du sérum des malades qu'à partir du broyat de sacs vitellins infectés dans le cas de notre troisième malade.

Certains caractères des Bedsonia tendent à les rapprocher des formes L stabilisées des bactéries et on peut se demander si les particules décelées dans les tissus pathologiques, ne sont pas en réalité des formes L filtrables de bactéries (CABANEL G. et coll. 1969 (28 b)).

Ces formes L peuvent être conçues comme des bactéries à paroi déficiente que seules des conditions de cultures particulières peuvent sauver de la lyse. La plupart des bactéries sont en mesure de fournir des formes L.

Chez notre troisième malade, l'apparition simultanée des manifestations allergiques microbiennes et du syndrome de Behcet, ainsi que leur récidive parallèle après l'injection d'un vaccin pneumococcique, suggèrent la responsabilité d'une infection pneumococcique à l'origine des deux groupes de symptômes. Il est donc permis de penser que, dans ce cas, les inclusions cytoplasmiques observées dans le liquide synovial seraient peut-être apparentées à des formes L de pneumocoques, témoignant d'une mutation bactérienne induite par certaines conditions défavorables, en particulier un conflit immunologique sous forme d'un complexe antigène anticorps.

Le streptocoque, le staphylocoque et d'autres germes pourraient eux aussi se comporter de façon identique.

Si ce conflit immunologique est chez l'homme capable de provoquer la mutation bactérienne, l'hypothèse d'une infection à formes L parait concevable.

Il deviendrait ainsi possible de comprendre le rôle de l'allergie microbienne et mycosique, constatée par de nombreux auteurs et constamment observée chez nos malades, manifestement liée à l'affection car susceptible de déclencher des réactions syndromiques.

Par ailleurs, certains germes pourraient posséder des éléments antigéniques communs avec l'agent viral.

Ces enchaînements permettraient d'expliquer la coexistence dans le syndrome de Behcet et peut-être dans d'autres maladies rhumatismales, de phénomènes allergiques et d'une infection d'allure virale.

Quant au phénomène d'hypersensibilité non spécifique (piqûre), il pourrait rendre compte d'un état d'hyperexcitabilité et d'exacerbation du système immunitaire. Au maximum, il pourrait s'agir d'un véritable dysfonctionnement du système d'immunité cellulaire, devenu incapable de reconnaître les différentes agressions. Un virus, par les rapports étroits qu'il est susceptible de contracter avec les gènes d'un organisme, serait en mesure d'induire un tel trouble.

On comprendrait ainsi le rôle joué par les agressions les plus diverses (agents microbiens et mycosiques, ricketsies, piqûre ...) dans le déclenchement et l'entretien des symptômes de la maladie.

Quoiqu'il en soit, nous sommes amenés, dans l'état actuel de nos connaissances, à proposer une hypothèse pathogénique mixte du syndrome de Behcet, à la fois virale et allergique (nous faisons entrer les phénomènes auto-immunitaires sous le terme allergie).

Les liens unissant virose et allergie restent cependant contreversés et les hypothèses envisagées, bien fragiles.

oOo

- VII -

CONSEQUENCES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

D'UNE PATHOGENIE MIXTE : VIRALE ET ALLERGIQUE

Quelles conséquences pratiques diagnostiques et thérapeutiques peut-on attendre d'une théorie pathogénique mixte, virale et allergique, du syndrome de Behcet ?

I - Conséquences diagnostiques :

La recherche d'un virus par les méthodes habituelles ne peut constituer à l'heure actuelle, un critère diagnostique de la maladie. Il s'agit d'une voie de recherche pure.

La recherche de l'hypersensibilité non spécifique, présente, par contre, un grand intérêt pour le diagnostic.

Il en est de même pour la réaction syndromique obtenue avec un antigène spécifique. Mais, étant donné ses conséquences fâcheuses pour le malade, il est bien évident que la réaction focale (s'accompagnant souvent d'une réaction générale) doit rester une découverte fortuite et ne pas faire l'objet d'une recherche systématique.

2 - Conséquences thérapeutiques

Les antibiotiques et les médications anti-virales, actuellement disponibles, n'ont, dans la plupart des cas, aucune action sur le cours de la maladie.

La thérapeutique immuno-suppressive parait logique. Elle a été utilisée par certains auteurs, surtout japonais, avec parfois des résultats satisfaisants. Mais, le petit nombre de cas rapportés jusqu'à présent ne permet pas de se faire une opinion précise. De toute façon, la bénignité habituelle des manifestations, le jeune âge du malade, le risque d'accidents hématologiques sévères, doivent la faire réserver aux rares

formes majeures de la maladie qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

La constatation d'une sensibilisation microbienne et/ou mycosique chez de tels malades, nécessite bien sûr l'éviction de l'allergène en cause, par la recherche d'un foyer infectieux (O.R.L., dentaire, cutané, digestif ....) et son éradication.

Quant à la désensibilisation par l'antigène spécifique, si elle donnerait parfois de bons résultats, elle s'avère le plus souvent d'efficacité médiocre, voire nulle. La durée de l'accalmie est variable. Il est souvent nécessaire de poursuivre la désensibilisation pendant longtemps et la guérison n'est pratiquement jamais définitive. Pour certains, la désensibilisation serait même déconseillée dans cette forme d'hypersensibilité retardée (type tuberculinique), contrairement à l'hypersensibilité immédiate (type asthme), car elle ne ferait qu'exacerber la réponse immunitaire.

Le diagnostic du syndrome de Behcet reste donc pour le moment purement clinique.

Son traitement demeure aléatoire.

oOo

VIII

- CONCLUSIONS -

Il n'existe actuellement aucune certitude absolue quant à la pathogénie du syndrome de Behcet, mais seulement certaines constatations et à partir d'elles, des hypothèses bien fragiles il est vrai.

A la suite de nos huit observations et après une revue de la littérature mondiale, deux ordres de faits à l'origine du syndrome de Behcet, nous paraissent devoir être retenus :

1) la possibilité d'une infection virale,
2) la réaction du système d'immunité cellulaire.

I - La possibilité d'une infection virale

En effet :

- Un agent de type viral a a été observé dans tous les organes atteints par l'affection. Il a été cultivé et transmis à l'animal avec dans les deux cas, production d'effets pathogènes. Des réactions sérologiques spécifiques ont été obtenues

- L'examen du liquide synovial de l'un de nos malades (obs. n° 3) nous a permis de découvrir une particule d'allure virale, possédant les caractéristiques morphologiques et tinctoriales des Bedsonia. Cet agent a développé en ovo-cultures un net pouvoir cytopathogène.

Cependant, la nature exacte de ce virus reste à déterminer. Il n'est pas prouvé qu'il s'agisse d'un virus spécifique du syndrome de Behcet. De plus, il n'est pas du tout certain qu'il soit le seul agent infectieux en cause. Dans certains cas, les inclusions rencontrées pourraient n'être en fait que formes L de bactéries.

2 - La réaction du système d'immunité cellulaire

A) L'hypersensibilité de type retardé

est, lorsqu'on la recherche, pratiquement constante chez ces malades, manifestement liée à la maladie car

susceptible d'induire des réactions syndromiques.

Il existe deux moyens pour la mettre en évidence :

a) Les tests cutanés

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée sont obtenues avec deux types d'agression :

- agression non spécifique : simple piqûre (phénomène d'interprétation délicate)

- agressions spécifiques sous forme d'agents connus (allergènes microbiens et mycosiques) ou inconnu (agent allergisant contenu dans la salive, la sérosité des aphtes, le tissu ganglionnaire, le liquide synovial, qui serait spécifique du syndrome de Behcet, peut-être le virus).

Dans notre série, nous avons observé des phénomènes d'hypersensibilité non spécifique chez trois malades (obs. n° 2,3,5). Tous nos malades présentaient, à des degrés d'intensité divers, une sensibilisation cutanée microbienne et/ou mycosique de type retardé. Dans certains cas, les tests cutanés (obs.n° 3) et la désensibilisation (obs. n° 2,5) ont déclenché une réaction syndromique.

b) Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.)

s'avère positif dans presque tous les cas où il est pratiqué.

B) Les phénomènes auto-immunitaires

Des auto-anticorps humoraux anti-muqueuse buccale, anti-uvée, anti-peau, ont été constatés au cours du syndrome de Behcet (peut-être simples témoins des lésions). Pour LEHNER T. et SAITO T., le rôle essentiel, notamment dans la production des lésions tissulaires, appartient aux phénomènes auto-immunitaires en rapport avec l'immunité cellulaire.

L'origine exacte de ces phénomènes auto-immunitaires n'est pas résolue. Il est logique d'invoquer un mécanisme d'antigénicité croisée entre le virus ou un autre

agent antigénique (agent microbien ou mycosique, rickettsie ...) et certains constituants tissulaires normaux de l'organisme. Ces faits ont semble-t-il été démontrés pour le streptocoque avec le tissu cardiaque (MAZINA N.M.(90)(91), KAPLAN M.H.(68)) dans le cadre du rhumatisme articulaire aigu, pour le streptocoque bêta hémolytique et le lactobacille acidophile avec la muqueuse buccale (LEHNER T.(81)) dans le cadre de l'aphtose, ainsi que pour une certaine variété d'Escherichia Coli avec la paroi du colon (THAYER W.R. Jr (141)) dans le cadre d'affections coliques inflammatoires.

Une telle communauté antigénique pourrait également exister entre l'agent viral et certains agents microbiens et mycosique (autre manière d'expliquer leur incidence dans la maladie) et selon LEHNER T. (79), entre les tissus de certains organes intéressés par la maladie (outre l'existence possible d'un certain tropisme viral, cela permettrait de comprendre la multiplicité des atteintes viscérales).

Les opinions pathogéniques contemporaines de la maladie de Crohn sont très proches de celles actuellement envisagées pour le syndrome de Behcet.

L'association de ces deux affections chez l'une de nos malades (obs. n° 1) constitue un argument supplémentaire en faveur de ces hypothèses.

Ainsi, virose et allergie semblent se partager la responsabilité du syndrome de Behcet.

Cependant, les liens unissant l'infection virale et les phénomènes immunitaires, ainsi que leur rôle respectif, notamment dans la production des lésions tissulaires, demeurent contreversés.

Les hypothèses avancées demandent à être vérifiées.

- B I B L I O G R A P H I E -

1 - ADAMANTIADES B.

Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant
Ann. Oculist. (Paris) 1931, 168 : 271-8

2 - ADAMANTIADES B.

La thrombo-phlébite comme quatrième symptôme de l'iritis
Ann. Oculist. (Paris) 1946, 179 : 143-8

3 - AKABORI S., KASHIMA M., TAKARA M., KANDA Y.

On a familial case of Behcet's disease
Jap. J. Clin. Med. 1958, 16 : 2028

4 - ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., CAMBIER J., GAUTHIER J.C.

La méningo-encéphalite de la maladie de Behcet
Presse Med. 1961, 69 : 2579-82

5 - ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., CAMBIER J. GAUTHIER J.C.

La méningo-encéphalite de la maladie de Behcet
Rev. Neurol. 1961, 104 : 62-6

6 - ALEMA G. et BIGNAMI A.

Méningo-encéphalite de la maladie de Behcet
Rev. Neurol. 1963, 108 : 805-12

7 - ALM L., OBERG L.

Djurforsök vid J. K. Behcet'syndrome. Preliminart meddelande
Nord Med. Ark. 1945, 25 : 603-4

8 - AMOR B. COSTE F. et DELBARRE F.

Intérêt de la recherche des inclusions virales dans certains liquides articulaires
Rev. Rhum. 1965, 32 : 641-5

9 - AMOR B. COSTE F. et DELBARRE F.

Mise en évidence par culture d'agents du genre Bedsonia dans le liquide articulaire en cas de rhumatisme de Fiessinger-Leroy-Reiter
C. R. Acad. Sci. (Paris) 1967, 264 : 1365-7

10 - AMOR B., DELBARRE F. et COSTE F.

Le problème des inclusions cellulaires de nature virale dans certaines affections rhumatismales
Sem. Hôp. Paris 1966, 42 : 785-94

11 - AOKI K.

Studies on plasma proteins in Behcet's disease
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1971, 75 : 1569-75

12 - ASHIMA K., SHIMIZU T., YOKOHARI R., MATSUMOTO T., KANO K., KAGAMI T., NAGAYA H. and MARUGAMA R.

Clinical study on Behcet's syndrome with review of our 100 cases
Naika 1962, 9 : 701-14

13 - BARTNIK W.

Les opinions contemporaines sur l'étiologie de la maladie de Crohn
Materia Medica Polona 1972, 4 : 38-41

14 - BEHCET H.

Considérations sur les lésions aphteuses de la bouche et des parties génitales, ainsi que sur les manifestations oculaires, d'origine probablement parasitaire et observations concernant leur foyer d'infection
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1938, 45 : 420-3

15 - BEHCET H.

A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial, donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par des poussées récidivantes en trois régions principales et occasionnant en particulier des iritis répétés
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1939, 46 : 674-787

16 - BENDIXEN G.

Cellular hypersensitivity to components of intestinal mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease
Gut 1969, 10 : 631-6

17 - BENGISU N. et SEZER N.

Isolement du virus de la maladie de Behcet dans l'hypopion
Presse Med 1960, 68 : 19

18 - BERLIN C.

Behcet's syndrome with involvement of the central nervous system
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1944, 49 : 227-33

19 - BERLIN C.

Behcet's disease as a multiple symptom complex. Report of ten cases
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1960, 82 : 73-9

20 - BISSON M.

Le rhumatisme inflammatoire de l'aphtose
Thèse, Paris, 1968

21 - BISSON M, AMOR B., KAHAN A. et DELBARRE F.

Les manifestations articulaires de l'aphtose (syndrome de Behcet)
Sem. Hôp. Paris 1971, 47 : 2023-33

22 - BLOCH-MICHEL H., BENOIST M., SIBOULET A., GRUPPER Ch., GALISTIN P., PEIRONNET X.

Aphtose et rhumatisme inflammatoire. Forme atypique du syndrome de Behcet
Rev. Rhum. 1965, 32 :408-14

23 - BOE J., DALGAARD J.B., SCOTT D.

Mucocutaneous ocular syndrome with intestinal involvement. A clinical and pathology study of four fatal cases.
Amer. J. Med. 1958, 25 : 857-67

24 - BONAMOUR G.,BONNET M. (Mme)

A propos d'un cas de maladie de Behcet à symptomatologie atypique
Bull. Soc. franç. Ophtal. 1965, 65 ; 441-7

25 - BONNET P., THIERS H., COLOMB D.

Aphtes et iritis. Positivité de l'intra-dermo-réaction à l'antigène ganglionnaire chauffé et formolé
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1953, 60 : 99

26 - BRESLIN H.J.

Behcet's disease. Report of a case history of 17 years duration
Amer. J. Ophthal. 1962, 53 : 132-6

27 - BROWN S.M., TAUB R.N., PRESENT D.H., JANOWITZ H.D.

Short-term lymphocyte cultures in regional enteritis
Lancet 1970, 1 : 1112

28 - CABANEL G., PHELIP X., RENAUDET J., GRAS J.P., SEIGNEURIN J.M.

Etude du liquide et de la membrane synoviale au cours d'un syndrome de Behcet
Rev. Lyon Med. 1969, 18 : 657-64

28 b CABANEL G., PHELIP X., RENAUDET J., GRAS J.P., VERDIER J.M., SEIGNEURIN J.M.

Syndrome de Behcet : virose ou allergie
Rev. Rhum. 1969, 36 :673-9

29 - CAMPINCHI R., ROUSSELIE F., BERNARD J., KASTLER M.

Allergie microbienne dans le syndrome de Behcet
Bull. Soc. Ophtal. Franc. 1968, 68 : 33-7

30 - CAROIT M., SOLNICA J.

Les manifestations articulaires du syndrome de Behcet
In " l'Actualité rhumatologique présentée au Praticien"
1 vol. 1967 p. 20-26 Expansion édit. Paris

31 - CHAUFFARD A., BRODIN P., WOLFF M.

Stomatite et vulvite aphteuse suivies de troubles démentiels passagers
Bull. Mem. Soc. Med. Paris 1923, 47 : 841-4

32 - COE J.E., FELDMAN J.D., LEE S.

Immunologic competence of thoracic duct cells. Delayed hypersensitivity.
J. Exp. Med. 1966, 123 : 267-81

33 - COOPER D., PENNY R., FIDDES P.

Autologeous-plasma sensitisation in Behcet's disease
Lancet 1971, 1 : 910

34 - CORDELIER Ig.

Immunologie à l'usage des étudiants en médecine
1 vol. 157 pages 1969 Mame édit. Tours

35 - CURTH H.O.

Recurrent genito-oral aphtosis and uveitis with hypopyon (Behcet's syndrome)
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1946, 54 : 179-96

36 - DECROIX G., LOUVIER M., GUILLET P., LICHTENSTEIN H., BERKMAN N., SORS Ch.

Syndrome de Behcet avec manifestations pulmonaires (à propos d'une observation)
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1968, 119 : 97-112

37 - DOWLING G.B.

Behcet's disease
Proc. Roy. Soc. Med. 1961, 54 : 101-4

38 - DUPPERAT B., KRAFT, De RUYK, VIGNERON Ph.

Grande aphtose de Touraine
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1955, 62 : 302-5

39 - DUPPERAT B., PUISSANT A., PRINGUET R., LAURET Ph.

Syndrome de Behcet
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1968, 75 : 423

40 - EMPEY D.W.

Rectal and colonic ulceration in Behcet's disease
Br. J. Surg. 1972, 59 : 173-5

41 - EVANS A.D., PALLIS C.A., SPILLANE J.D.

Involvement of the nervous system in Behcet's syndrome. Report of three cases and isolation of virus.
Lancet 1957, 12 : 349-53

42 - FEIGENBAUM A.

Description of Behcet syndrome in Hippocratic Third Book of endemic diseases
Brit. J. Ophthal. 1956, 40 : 355-7

43 - FERRON A.

Bactériologie à l'usage des étudiants en médecine
1 vol. 382 pages 1972 Crouan & Roques édit. Paris

44 - FIDDES P.J., PENNY R.

Behcet's syndrome with a cryoparaprotein
Med. J. Aust. 1971, 1 : 1275-7

45 - FLETCHER J. et HINTON J.M.

Tuberculin sensitivity in Crohn's disease. A controlled study.
Lancet 1967, 2 : 753-4

46 - FRANCE R., BUCHANAN R.N., WILSON M.W., SHELDON M.B.

Relapsing iritis with recurrent ulcers of month and genitalia (Behcet's syndrome). Review with report of additionnal case.
Medicine 1951, 30 : 335-55

47 - FRANCESCHETTI A., JADASSOHN W., HUNZICKER N.

La réaction cutanée à la Behcetine
Bull. Soc. franç. Ophtal. 1960, 73 : 380-4

48- GIROUD P.

Des agents de la psittacose à ceux du trachome. Agents bedsoniens ou néorickettsiens.
Presse Med. 1969, 77 : 475-8

49 - GODEAU P., HERREMAN G., BEN ISMAIL M., LEVASSOR M., METZGER J.P.

Syndrome de Behcet. Atteintes péricardique et pulmonaire.
Nouv. Pres. Med. 1972, 1 : 391-5

50 - GRAYKOWSKI E.A., BARILLE F.B., LEE W.B., STANLEY H.R.

Recurrent aphtous stomatitis : clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects
J. A. M. A. 1966, 196 : 637-44

51 - GRIGNOLO A.

Uber einen bisher noch nicht beschrieben symptom complex : reziedivierenden hypopioniritis, polymorphes erythema exsudativum und spondylarthrites ankylopoetua
Ophtalmologica 1949, 118 : 989-97

52 - GROTSKY H.W.

Epstein-Barr virus and inflammatory bowel disease
Experientia 1971, 27 : 1474-5

53 - GRTSKY H.

Herpes-like virus and granulomatous colitis
Lancet 1970, 2 : 1256-7

54 - HAIM S., SHERF K.

Behcet's disease. Presentation of 11 cases and evaluation of treatment
Israel J. Med. Sci. 1966, 2 : 69-74

55 - HEWITT J., ESCANDE J.P., LAURET Ph., PERLEMUTER L.

Critères de prévision du syndrome de Behcet
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1969, 76 : 565-8

56 - HEWITT J., ESCANDE J.P., MANESSE S.

Révision des critères diagnostiques du syndrome de Behcet
Presse Med. 1971, 79 : 901

57 - HILLS E.A.

Behcet's syndrome with aortic aneurysms
Brit. Med. J. 1967, 4 : 152-4

58 - IMAI Y.

The prognosis on Behcet disease under long period of observation
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1970, 74 : 1118

59 - JADASSOHN W.,PAILLARD R., HUNZIKER N.,LOZERON H., MAGLIORA A.

Réaction à la Behcetine
Dermatologica (Basel) 1967, 135 : 294-5

60 - JADASSOHN W., FRANCESCHETTI A., GOLAY M.

Réaction cutanée dans un cas d'uvéite aphteuse avec hypopion récidivant (syndrome de Behcet)
Schweitz Med. Wschr. 1957, 87 : 1188

61 - JADASSOHN W., FRANCESCHETTI A., GOLAY M.

Note complémentaire à propos d'une réaction cutanée dans le syndrome de Behcet
Schweitz. Med. Wschr. 1958, 88 : 763

62 - JADASSOHN W., FRANCESCHETTI A., HUNZIKER N.

Zur "Behcetinreaktion"
Hautarzt 1961 , 12 : 64-5

63 - JARNEROT G.

Antibodies to E.B. virus in cases of Crohn's disease
N. England J. Med. 1972, 286 : 1215-6

64 - JENSEN T.

Sur les ulcérations de la bouche et de la peau génitale combinées avec les symptômes oculaires (syndrome de Behcet)
Acta Derm. Veneorol.(Stockh.) 1941, 22 : 64-79

65 - JENSEN T.

Ulcerous hemorragic colitis associated with Behcet's syndrome
Ugeskr. Laeg. 1944, 106 : 176

66 - JONES J.V., HOUSLEY J., ASHURST P.M., HAWKINS C.F.

Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease
Gut 1969, 10 : 52-6

67 - KANE S.P.

E.B. virus antibody in Crohn's disease
Lancet 1971, 1 : 233

68 - KAPLAN M.H.

The cross-reaction of group A streptococci with heart tissue and its relation to induced immunity in rheumatic fever
Bull. Rheum. Dis. 1969, 19 : 560-7

69 - KATZENELLENBOGEN I.

Recurrent aphtous ulcerations of oral mucosa membranes and genitalia, associated with recurrent hypopyon (Behcet's syndrome). Report of three cases.
Brit. J. Derm. 1946, 58 : 161-72

70 - KATZENELLENBOGEN I., FEUERMANN E.J.

Beitrag zum morbus Behcet (die Beduntung des spezifischen hanthyperreaktivität und der Behcetinreaktion)
Hautarzt 1965, 16 : 13-8

71 - KOGURE M., MOTOJI K., KAWANO F., HARA H.

Serum immunoglobulins in Behcet's disease
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1971, 75 : 1359-62

72 - KOGURE M., SHIMADA K., HARA H.

Complement titer in patients with Behcet's disease
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1971, 58 : 1260-78

73 - LATTE B.

Su di un caso di ipopion-irite recidivante
Osservazioni cliniche e ricerche virologiche
G. Ital. Ophtal. 1953, 6 : 283-91

74 - LAW D.H.

Regional enteritis
Gastroenterology 1969, 56 : 1086-1110

75 - LEHNER T.

Recurrent aphtous ulceration and auto-immunity
Lancet 1964, 2 : 1154-5

76 - LEHNER T.

Behcet's syndrome and auto-immunity
Brit. Med. J. 1967, 1 : 465-7

77 - LEHNER T.

Stimulation of lymphocyte transformation by tissue homogenates in recurrent oral ulceration
Immunology 1967, 13 : 159-66

78 - LEHNER T.

Immunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration
Archs. Oral. Biol. 1969, 14 : 351-64

79 - LEHNER T.

Characterization of mucosal antibodies in recurrent aphtous ulcers and Behcet's syndrome
Archs. Oral. Biol. 1969, 14 : 843-53

80 - LEHNER T.

Pathology of recurrent oral ulceration in Behcet's syndrome : light, electron and fluorescence microscopy
J. Pathol. Bacteriol. 1969, 97 : 481-94

81 - LEHNER T.

Immunologic aspects of recurrent oral ulcers
Oral. Surg. 1972, 33 : 80-5

82 - LEHNER T., SAGEBIEL R.W.

Fine structural findings in recurrent oral ulceration
Br. Dent. J. 1966, 121 : 454-6

83 - LEMKE D.G.

Die Behcet'sche Krankheit
Medizin 1954, 6 : 182-6

84 - LEWIS P.D.

Behcet's disease and carditis
Brit. Med. J. 1964, 1 : 1026-7

85 - LOUYOT P., GRILLIAT J.P., GAUCHER A., METZ R.

Etude de la sensibilité à quelques allergènes microbiens en rhumatologie
Rev. Rhum. 1962, 29 : 316-20

86 - MAMO J.G., BAGHDASSARIAN A.

Behcet's disease. A report of 28 cases
Arch. Ophthal. (Chicago) 1964, 71 : 4-14

87 - MARCHI B.

Le manifestazioni pulmonari del morbo di Behcet
Radiol. Med. (Torino) 1966, 52 : 314-23

88 - MARUYAMA K., FUKUCHI J., SUGA K.

A case of multiple perforation in the large intestine as a complication of Behcet's syndrome
Jap. J. Clin. Ophthal. 1966, 19 : 27-32

89 - MASON R.M., BARNES C.G.

Behcet's syndrom with arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28 : 95-103

90 - MAZINA N.M.

On the antigenic community of human cardiac tissue and streptococcus
Vop. Revm. 1966, 6 : 8-13

91 - MAZINA N.M.

A common antigen of human cardiac tissue and streptococcus
Buill. Eksp. Biol. Med. 1967, 63 : 92-5

92 - Mc MENEMEY W.H., LAWRENCE B.J.

Encephalo-myelopathy in Behcet's disease
Lancet 1957, 2 : 353-8

93 - MENKES C.J., MERY C., de SAINT-MAUR P., DELBARRE F.

Syndrome de Behcet et recto-colite hémorragique
Rev. Rhum. 1970, 37 : 849-52

94 - MIR-MADJLESSI S.H.

Behcet's syndrome. Crohn's disease and toxic megacolon
Cleve Clin. Q 1972, 39 : 49-55

95 - MITCHELL D.N., CANNON P., DYER N.H., HINSON K.F.W., WILLOUGHBY J.M.T.

Further observations on Kveim test in Crohn's disease
Lancet 1970, 2 : 496-8

96 - MITCHELL D.N., REES R.J.

Agent transmissible from Crohn's disease tissue
Lancet 1970, 2 : 168-71

97 - MITROVIC D., KAHN M.F., RYCKEWAERT A., de SEZE S.

Etude en microscopie électronique des inclusions présentes dans les cellules de type macrophagique du liquide synovial au cours d'un cas de syndrome de Behcet
Sem. Hôp. Paris 1968, 44 : 2527-35

98 - MORTADA A., IMAM Z.E.

Virus aetiology of Behcet's syndrome
Brit. J. Ophthal. 1964, 48 : 250-9

99 - MORTADA A.

Epithelial intranuclear inclusion bodies in smears from hypopyon and scrotal ulcers in Behcet's disease
Bull. Ophthal. Soc. Egypt. 1969, 62 : 291-6

100 - NAGASU K., KIMURA N., KUKIDOME S., TANAKA S., SAITO T.

Behcet's syndrome. Cure of a case with acute jejunum perforations
Surg. Diag. Treat. (Jap) 1961, 3 : 679

101 - NAKAGAWA Y., SHINGU M.

Studies on the pathogenic agent on Behcet's disease. I - The isolation of Behcet's disease virus on the chorio allantois membrane of developing chick embryos
J. Jap. Assoc. Inf. Dis. 1958, 32 : 270

102 - NASEMANN Th.

Contribution to the tri-symptom complex of H. Behcet
In Behcet's disease 1 vol. 116 pages 1966
Karger édit. Suisse

103 - NASR F.W.

Les manifestations articulaires de la maladie de Behcet
Rev. Rhum. 1969, 36 : 81-3

104 - NAZARRO P.

La reattivita aspecifica della cute e della mucose visibili della malattia di Behcet
Minerva Derm. 1964, 39 : 192-5

105 - NAZARRO P.

Le manifestazioni cutanee della malattia di Behcet
G. Ital. Derm. 1964, 4 : 374-7

106 - NAZARRO P.

Cutaneous manifestations of Behcet's disease
Clinical and histopathological findings
In Behcet's disease 1 vol. 166 pages 1966
Karger édit. Suisse

107 - NETTER H.

Aphtose des muqueuses. Syndrome de Behcet. Parotidite bilatérale. Thrombose veineuse du creux poplité et artérite.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1960, 67 : 574

108 - NOAGHEA G., HONTARU M.

Contributions to the aetiology of Behcet's disease
Rum. Med. Rev. 1967, 21 : 57-63

109 - OSHIMA Y., SHIMIZU T., YOKOHARI R., MATSUMOTO T., KANO K. KAGAMI T., NAGAYA H.

Clinical studies on Behcet's syndrome
Ann. Rheum. Dis. 1963, 22 : 36-45

110 - PALLIS C.A., FUDGE B.J.

Neurologic complication of Behcet's syndrome
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 1956, 75 : 1-14

111 - PAYAN H., TOGA M., BERARD M., LEBREUIL G., NOSNY Y.

Etude anatomique d'un cas de maladie de Behcet
Arch. Anat. Path. 1967, 15 : 7-13

112 - PEIRONET X.

Etude générale des manifestations articulaires du syndrome de Behcet
Thèse, Paris, 1965

113 - PELTIER A., COSTE F., DELBARRE F.

Etude sur le complément hémolytique dans certaines maladies articulaires
Presse Med. 1966, 74 : 1523-8

114 - PERLEMUTER L.

Etude du syndrome de Behcet maladie polysystémique (A propos d'un cas personnel, discussion clinique et biologique. Essai de synthèse nosologique et thérapeutique. Revue de la littérature mondiale)
Thèse, Paris, 1968

115 - PERLES L., VALLERY-RADOT Cl.

A propos de l'allergie microbienne en Rhumatologie
Note préliminaire
Rev. Rhum. 1968, 35 : 90-7

116 - PERKINS E.S.

Ophtalmological aspects of Behcet's disease
Proc. Roy. Soc. Med. 1961, 54 : 106-10

117 - PHILLIPS D.L., SCOTT J.S.

Recurrent genital and oral ulcerations with associated eye lesions
Lancet 1955, 1 : 366-71

118 - RAMSAY C.A.

Behcet's syndrome with large bowel involvement
Proc. Roy. Soc. Med. 1967, 60 : 185-6

119 - RECORDIER A.M., CASTELAIN P.Y., BESSON J.

Résultats de l'exploitation allergologique bactérienne dans 170 observations de rhumatismes inflammatoires
Rev. franç. Allerg. 1962, 2 : 1-51

120 - ROSSOCHOWITZ W., METZE G.

Beitrag zum Adamantiades-Behcet-Syndrom
Klin. Monatski Augenheilkd 1970, 157 : 414-9

121 - RUBINSTEIN L.J., URICH H.

Meningo-encephalitis of Behcet's disease
Case report with pathological findings
Brain 1963, 86 : 151-60

122 - SAITO T., HONMA T., SATO T., FUJIOKA Y.

Auto-immune mechanisms as a probable aetiology of Behcet's syndrome, an electron microscopic study of the oral mucosa
Virchows Arch. Path. Anat. 1971, 353 : 261-72

123 - SCHOFIELD P.F., DEODHAR S.D.

Immunoglobulins in non-specific ulcerative disease of the colon
Brit. J. Surg. 1969, 56 : 389

124 - SEKINE T.

Case of Behcet's syndrome with recurrent ileal ulcer successfully treated by secondary surgery
Surg. Ther. (Osaka) 1971, 25 : 590-6

125 - SEZER N.

Culture et identification du virus de la maladie de Behcet
Bull. Soc. franç. Ophtal. 1952, 65 : 158-78

126 - SEZER N.

The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease
Amer. J. Ophthal. 1953, 36 : 301-15

127 - SEZER N.

Further investigations on the virus of Behcet's disease
Amer. J. Ophthal. 1956, 41 : 41-55

128 - SHIKANO S.

A histopathological study on Behcet's disease
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1960, 64 : 2341-71

129 - SHIKANO S.

Nature of inflammation in Behcet syndrome
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1971, 75 : 85-93

130 - SHIMIZU T., KATSUTA Y., OSHIMA Y.

Immunological studies on Behcet's syndrome
Ann. Rheum. Dis. 1965, 24 : 494-500

131 - SHORTER G.R., CARDOZA M., SPENCER R.J., HUIZENGA K.A.

Further studies on in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative and granulomatous colitis for allogeneic colonic epithelial cells, including the effect of colectomy
Gastroenterology 1969, 56 : 304-9

132 - SIEGEL N., LARSON R.

Behcet's syndrome. A case with benign pericarditis and recurrent neurologic involvement treated with adrenal steroids
Arch. Intern. Med. 1965, 115 : 203-7

133 - SMITH R.B.W., PRIOR I.A.M., STURMAN D.

Behcet's disease with retinal vascular lesions
Brit. Med. J. 1967, 2 : 220-1

134 - SOLTZ-SZOTS J. Von

Zur immunologie des morbus Behcet
Z. Haut. Geschlechtskr. 1962, 32 : 69-75

135 - SOMEMURA S., NISHIO I., NISHIDA V., HASHIMOTO K., MATJUMARA F.

A case of Behcet's syndrome with multiple distal ileon perforation
Therapy Jap. 1963, 9 : 472

136 -STRACHAN R.W., WIGZELL F.W.

Polyarthritis in Behcet's multiple symptom complex
Ann. Rheum. Dis. 1963, 22 : 26-35

137 - STROM J.

Ectodermosis erosiva pluri-focalis, Stevens-Johnson's syndrome and other febrile mucocutaneous reactions, and Behcet's syndrome, in cold-agglutination positive infections
Lancet 1965, 27 : 457-8

138 - STUCCHI C., VOLLENWEIDER A.

Maladie de Behcet et manifestations atypiques
Ophtalmologica (Bâle) 1958, 135 : 573-8

139 - SULHEIM O., DALGAARD J.B., ANDERSEN R.

Behcet's syndrome
Report of a case with complete autopsy performed
Acta Path. Microbiol. Scand. 1959, 45 : 145-8

140 - TEMIME P., PRIVAT Y., TASSO F.

Syndrome de Behcet
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1963, 70 : 646-7

140 b TEMIME P., CASTELAIN P.Y., HAUDIQUET G.

Grande aphtose de Behcet
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1960, 67 : 762

140 c TEMIME P., CASTELAIN P.Y., HAUDIQUET G.

Maladie de Behcet (2ème présentation)
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1961, 65 : 235-6

141 - THAYER W.R. Jr, BROWN M., SANGREE M.H., KATZ J., HERSCH T.

Escherichia Coli O : 14 and colon hemagglutination antibodies in inflammatory bowel disease
Gastroenterology 1969, 57 : 311-8

142 - THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J.

Recherches sur les possibilités de déceler un antigène dans l'aphtose
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1957, 64 : 141-2

143 - TOURAINE A.

L'aphtose
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1941, 48 : 61-104

144 - TOURAINE A.

L'aphtose. Données récentes et synthèse
Presse Med. 1955, 63 : 1493-5

145 - UJIHARA H.

Bacteriological investigations of Behcet's syndrome
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1959, 63 : 1805

146 - UJIHARA H.,KOGURE M.

Studies on auto-antigenicity in uveitis
Clinical studies
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1960, 65 : 1060

146 b UJIHARA H., MATSUKI Y., KOGURE M., KOMATSU I.

Studies on auto-antigenicity in uveitis
Experimental studies
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1962, 66 : 847

147 - URAYAMA A.

The aetiology and pathogenesis of uveitis
Acta Soc. Ophthal. Jap. 1960 , 64 : 2263

148 - WALKER J.G., GREAVES M.F.

Delayed hypersensitivity and lymphocyte transformation in Crohn's disease and proctocolitis
Gut 1969, 10 : 414

149 - WELFLING J.

Syndrome de Behcet-Adamantiades
Rev. Med. n° 29 déc. 1968 1865-74

150 - WELFLING J., SIMONIN J.L., ERARD H., de SEZE S.

Syndrome de Behcet et spondylarthrite ankylosante
A propos d'un cas Rev. Rhum. 1966, 33 : 575-8

151 - WERNER B.

Das klinische bild des morbus Behcet in Japan
Med. Wschr. 1967, 21 : 78-82

152 - WITEBSKY E.

In : Immunopathology
1 vol. 1959 édit. P. Grabar & P. Miescher (Basel)
p. 1

153 - YOSHIDA S.

A negative result on the isolation of the virus
of Behcet's disease
Jap. J. Clin. Ophthal. 1958, 12 : 982-4

154 - ZEAVIN B.H., KING M., GOHD R.S.

A case of Behcet's disease
Amer. J. Ophthal. 1956, 41 : 55-60

oOo

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.